



universität
wien

DISSERTATION

Titel der Dissertation

„Pharmakokinetik und metabolische Aktivierung von
Capecitabin in der Kombinationstherapie mit
Oxaliplatin und dem monoklonalen Antikörper
Cetuximab“

verfasst von

Mag. pharm. Veronika Schreiber

angestrebter akademischer Grad

Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 796 610 449

Dissertationsgebiet lt. Studienblatt:

Pharmazie

Betreut von:

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

Vorwort und Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde an der Division of Clinical Pharmacy and Diagnostics, Fakultät für Lebenswissenschaften der Universität Wien im Zeitraum von Oktober 2011 bis Juli 2014 durchgeführt.

An erster Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Martin Czejka bedanken. Zusätzlich zu der interessanten Themenstellung und ausgezeichneten Betreuung trug er wesentlich zur Schaffung eines angenehmen Arbeitsklimas bei.

Weiters gilt mein Dank Herrn Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Dittrich, Leiter der 3. Medizinischen Abteilung - Zentrum für Onkologie und Hämatologie im Sozialmedizinischen Zentrum Süd - Kaiser-Franz-Josef-Spital mit Gottfried von Preyer'schem Kinderspital, sowie Leiter des Ludwig Boltzmann Instituts für Angewandte Krebsforschung (LBI-ACR VIenna) - Ludwig Boltzmann Cluster Translational Oncology, sowie Herrn Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Markus Zeitlinger, Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie, für die gute Zusammenarbeit und die Bereitstellung der Patientenproben.

Herrn Prof. Dr. Marcus Hudec, Fakultät für Informatik- Data Analytics and Computing, danke ich für die Überprüfung der statistischen Auswertung.

Für die freundschaftliche und immer konstruktive Zusammenarbeit danke ich meinen KollegInnen Mag. Nairi Baroian, Dr. Philipp Buchner, Mag. Azra Sahmanovic-Hrgovic. und Mag. Catharina Neudorfer, die in jeder Situation eine moralische Hilfe waren.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, die immer hinter mir stehen und mich in stressigen Zeiten sowohl beruhigt als auch motiviert haben.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Freund Matthew Rachar bedanken, der mich mit seiner ruhigen Art emotional geerdet hat, immer an mich geglaubt hat und mich das Ziel nie aus den Augen verlieren hat lassen.

INHALTSVERZEICHNIS

1	Theoretischer Teil.....	1
1.1	Krebsstatistik	1
1.2	Dickdarmkrebs.....	1
1.2.1	Definition.....	1
1.2.2	Epidemiologie und Ätiologie.....	2
1.2.3	Tumorlokalisation und Ausbreitung.....	3
1.2.4	Pathogenese	4
1.2.5	Tumorstadieneinteilung	5
1.2.6	Symptome und Therapie.....	7
1.2.7	Systemische Therapie	9
1.3	Capecitabin	11
1.3.1	Struktur und chemische Eigenschaften.....	11
1.3.2	Indikation, Dosierung	12
1.3.3	Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen	12
1.3.4	Pharmakokinetik.....	14
1.3.5	Pharmakodynamik	15
1.4	Cetuximab.....	16
1.4.1	Struktur und chemische Eigenschaften.....	16
1.4.2	Indikation, Dosierung	17
1.4.3	Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen	17
1.4.4	Pharmakodynamik	18
1.4.5	Pharmakokinetik.....	19
1.5	Oxaliplatin	20
1.5.1	Struktur und chemische Eigenschaften.....	20
1.5.2	Indikation, Dosierung	21
1.5.3	Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen	21
1.5.4	Pharmakokinetik.....	22
1.5.5	Pharmakodynamik	23
2	Rationale	24
3	Experimenteller Teil.....	25

3.1	Studiendesign.....	25
3.1.1	Medizinische Zentren.....	25
3.1.2	Verabreichungsschema und Arzneistoffdosierung.....	25
3.1.3	Blutabnahme und Transport.....	26
3.1.4	Ein- und Ausschlusskriterien	27
3.2	Analytik	28
3.2.1	Festphasenextraktion.....	28
3.2.2	Hochleistungs- Flüssigkeitschromatographie	29
3.3	Laborausstattung.....	30
3.4	Probenanalytik	32
3.4.1	Quantifizierung von Capecitabin	33
3.4.2	Quantifizierung der Metaboliten	33
3.4.3	Eichgeraden.....	34
3.5	Berechnungen	37
3.5.1	Pharmakokinetik.....	37
3.5.2	Metabolische Aktivierung.....	41
3.5.3	Statistik.....	42
3.5.4	Software	45
4	Ergebnisse	46
4.1	Zeitlicher Therapieverlauf im Blut.....	46
4.2	Patientenkenndaten.....	51
4.2.1	Patientencharakteristik	51
4.2.2	Laborparameter	52
4.2.3	Plasmakonzentrationsrohdaten.....	52
4.2.4	Graphische Darstellung der Patientenrohdaten	77
4.2.5	Mittelwertskurven der Patientenrohdaten	102
4.2.6	Deskriptive Statistik der Patientenrohdaten	109
4.3	Pharmakokinetische Parameter (NCA)	128
4.3.1	Pharmakokinetische Berechnungen	128
4.3.2	Deskriptive Statistik der pharmakokinetischen Berechnungen.....	141
4.4	Ergebnisse der Berechnungen	214
4.4.1	Metabolische Aktivierung.....	215

4.4.2	Maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$)	224
4.4.3	Area under the curve von 0-120 Minuten (AUC_{0-120})	227
4.4.4	Area under the curve (AUC_{last}).....	231
4.4.5	Verteilungsvolumen (V_z)	232
4.4.6	Gesamtkörperclearance (Cl_{tot})	232
4.4.7	Mittlere Verweildauer (MRT)	233
4.5	Pharmakokinetische Parameter (1CA)	235
4.5.1	Diagnostische Plots der Berechnung des 1CA-Modells.....	236
4.5.2	Auswirkung der Wichtung auf die berechneten Parameter	256
5	Diskussion.....	258
6	Conclusio	267
7	Zusammenfassung	268
8	Abstract	269
9	Abkürzungsverzeichnis	270
10	Tabellenverzeichnis	273
11	Abbildungsverzeichnis	275
12	Literaturverzeichnis	277
13	Curriculum Vitae.....	292

1 Theoretischer Teil

1.1 Krebsstatistik

In Österreich erkranken jährlich etwa 37.000 - 38.000 Menschen an Krebs. Männer sind dabei mit 19.289 Fällen im Jahr 2011 etwas häufiger betroffen als Frauen, hier kam es im Jahr 2011 zu 17.769 Neuerkrankungen. Nach Herz-Kreislaufferkrankungen stellen für beide Geschlechter bösartige Tumorerkrankungen die zweithäufigste Todesursache dar. Besonders häufig, mit insgesamt über 50%, treten Darm-, Lungen-, Brust- und Prostatakrebs auf. 2011 wurden etwa 4.348 bösartige Tumore im Dickdarm bzw. im Enddarm diagnostiziert, 4.130 in der Lunge, bei Frauen 5.349 Tumore der Brust und bei Männern 4.722 bösartige Tumore der Prostata. [1]

Darmkrebs ist mit 14% die dritthäufigste Krebserkrankung bei Männern (2.663 Fälle im Jahr 2009) und mit 11% die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen (1.964 Fälle im Jahr 2009). Das Risiko an Dickdarmkrebs zu erkranken ist bei Männern um das 1.8 fache höher als bei Frauen, die Sterberate ist sogar um das 1.9 fache höher. Mit zunehmendem Alter steigt auch die Wahrscheinlichkeit an Dickdarmkrebs zu erkranken. Rund 70% der Betroffenen erkranken jenseits des 65. Lebensjahres. [2]

In den USA führte das kolorektale Karzinom im Jahr 2013 zu etwa 50.000 Todesfällen, das entspricht ungefähr 9% der krebsbedingten Sterbefälle. [3] Nichtsdestotrotz zählt diese Krebserkrankung zu der einzigen, potentiell heilbaren, bösartigen Neubildung des Magen-Darm-Traktes. [4] In Europa und den USA ist seit 1975 insgesamt ein Absinken der Mortalität festzustellen. [5]

1.2 Dickdarmkrebs

1.2.1 Definition

Unter kolorektalem Karzinom versteht man einen sporadisch und familiär vorkommenden malignen Tumor, lokalisiert im Dick- und Enddarm, bei dem es sich in 95% der Fälle um ein Adenokarzinom handelt. [6, 7]

1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie

Geographisch variiert die Anzahl der Neuerkrankungen des kolorektalen Karzinoms weltweit erheblich. Sie ist in den Entwicklungsländern niedriger als in den Industriestaaten, wobei vor allem die westlichen Industriestaaten in Nordamerika, Nordwesteuropa oder auch Australien eine höhere Inzidenz besitzen als Industriestaaten in Asien, Afrika oder Südamerika. [8]

Aufgrund dieser Beobachtung kann man davon ausgehen, dass die Entstehung des kolorektalen Karzinoms ein multifaktorielles Geschehen ist. Es spielen sowohl endogene Risikofaktoren wie präkanzeröse Läsionen und genetische Defekte, als auch die exogenen Faktoren, Umwelt und Ernährung, eine wichtige Rolle. [9] Der Einfluss von exogenen Risikofaktoren scheint hierbei zu dominieren. Allgemein kann man drei ätiologische Gruppen unterscheiden:

- hereditäre Krebs syndrome (ca. 10%)
- Karzinome aufgrund chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (ca. 5%)
- Erkrankungen durch umweltbedingte Faktoren (ca. 85%) [10]

Man unterscheidet zwischen zwei Gruppen familiärer Prädisposition: die Hereditären Polyposis Syndrome und die Hereditären nicht Polyposis assoziierten kolorektalen Karzinome (HNPCC). Die häufigste Erkrankung der zuerst genannten Gruppe ist die Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP). Sie löst mit einer Karzinommanifestation von annähernd 100% etwa 1% der kolorektalen Karzinome aus. [11] Die zweite Form, auch Lynch Syndrom genannt, ist eine erbliche Darmkrebsform ohne Auftreten von Polypen im Darm, die autosomal-dominant vererbt wird. Sie macht etwa 5-10% der Darmkrebsfälle aus und bei 75% der Genträger tritt ein Kolonkarzinom auf. [12]

Zu den endogenen Risikofaktoren für die Entstehung von kolorektalen Karzinomen zählen auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen und kolorektale Adenome. Menschen, die an Colitis ulcerosa erkrankt sind, weisen gegenüber einer gleichaltrigen Vergleichspopulation ein erheblich höheres Risiko auf Schleimhautdysplasien und kolorektale Karzinome auszubilden. Eine Studie zeigte, dass bei über 50-jährigen Patienten 10 Jahre nach Erkrankungsbeginn das Risiko für die Ausbildung von Karzinomen bei etwa 40% lag. Jedoch konnte auch gezeigt werden, dass Patienten mit Morbus Crohn nur ein geringfügig erhöhtes Risiko haben. [13]

Mehrere Studien zeigen auch einen Zusammenhang zwischen der Entstehung von kolorektalen Karzinomen und Übergewicht. Man konnte einen direkten Zusammenhang zwischen einem erhöhten Body-Mass-Index und dem Risiko der Krebsentstehung nachweisen. Im Gegensatz dazu wird körperliche Aktivität mit dem Sinken des Risikos an Dickdarmkrebs zu erkranken in Verbindung gebracht. [14, 15] Neuere Studien sehen auch einen Zusammenhang zwischen einer Insulinresistenz und daraus resultierender Hyperinsulinämie und dem vermehrten Auftreten von kolorektalen Karzinomen. Die Ausbildung eines Diabetes mellitus Typ II stellt demnach ein erhöhtes Risiko dar, im Laufe seines Lebens Dickdarmkrebs zu bekommen. [16]

Eine fehlerhafte Ernährung gilt ebenso als Risikofaktor. Studien zeigen, dass Nahrungsmittel mit einem hohen Fett- und Cholesterinanteil vermieden werden sollten. Vor allem rotes Fleisch wird immer wieder mit Dickdarmkrebs in Verbindung gebracht, auch wenn die genaue Ursache dafür noch nicht geklärt ist. Eine ballaststoffreiche Diät, sowie viel Obst und Gemüse werden mit einem niedrigen Karzinomrisiko verbunden. Antioxidantien, im Speziellen Selen, scheinen eine schützende Wirkung auszuüben, es werden aber noch größere Studien benötigt, um diese Hypothese vollständig zu belegen. Alkohol und Tabakkonsum gelten als weitere Risikofaktoren, jährlich werden in den USA etwa 7.000 bis 9.000 Todesfälle durch kolorektale Karzinome mit Rauchen in Zusammenhang gebracht. [15, 17, 18, 19]

Mehrere Studien beweisen, dass nichtsteroidale Antirheumata (NSAIDs), vor allem Acetylsalicylsäure, antikarzinogene Eigenschaften besitzen. Patienten mit Arthritis, die dementsprechend auch vermehrt NSAIDs einnehmen, haben ein geringeres Vorkommen und eine niedrigere Sterblichkeit an Dickdarmkrebs. [20, 21]

1.2.3 Tumorlokalisation und Ausbreitung

Die Differenzierung nach der Tumorlokalisation erfolgt nach dem internationalen Dokumentationssystem mit dem starren Rektoskop. Als Kolonkarzinome werden dabei Tumore, deren aboraler Rand bei der Abmessung mit dem Rektoskop > 16 cm von der Anokutanlinie entfernt sind, angesehen. Tumore, die ≤ 16 cm von der Anokutanlinie angesiedelt sind, werden als Rektumkarzinome bezeichnet. [22]

Mit 29% tritt das kolorektale Karzinom gewöhnlich im Colon ascendens (aufsteigender Dickdarm), transversum (querliegender Dickdarm) oder descendens (absteigender Dickdarm) auf, 25% sind im Colon sigmoideum und 23% im Rektum angesiedelt. Die restlichen kolorektalen Karzinome sind im Zökum oder rektosigmoidalen Übergang lokalisiert. [23]

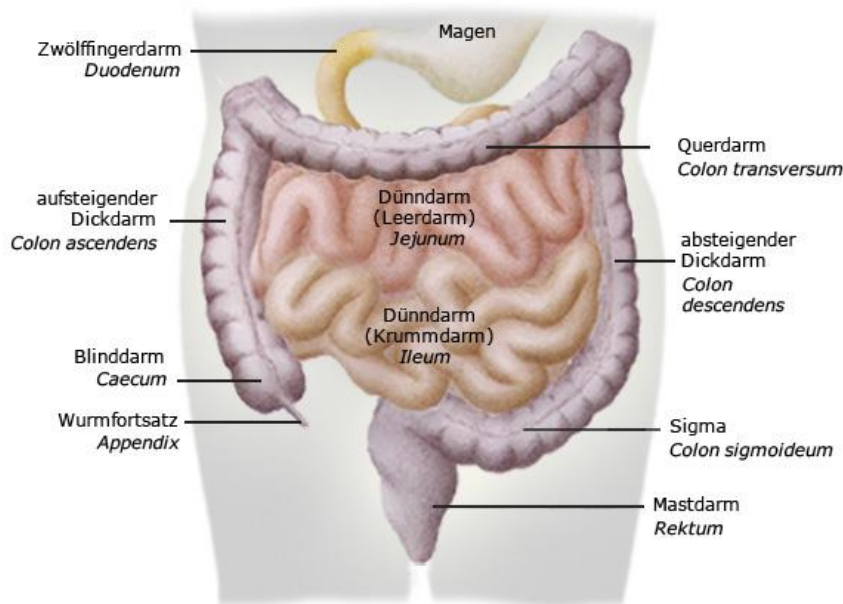


Abbildung 1: Aufbau des Darms [24]

1.2.4 Pathogenese

Das kolorektale Karzinom entsteht durch eine Multistep Karzinogenese, die aufgrund von genetischen Mutationen die Adenom-Karzinom-Sequenz durchläuft. Bei diesem molekulargenetischen Stufenmodell entwickelt sich das kolorektale Karzinom histopathologisch aus Adenomen durch die Akkumulation genetischer Veränderungen, die mit bestimmten Onkogenaktivierungen oder auch mit der Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen in der kolorektalen Epithelzelle korrelieren. Bei einer familiären Prädisposition wird ein mutiertes Allel vererbt und erst durch eine zusätzliche Mutation kann auch das andere Allel inaktiviert werden. Im Gegensatz dazu müssen bei sporadischen Karzinomen beide Allele mutieren um das Karzinomwachstum auszulösen. [11, 25]

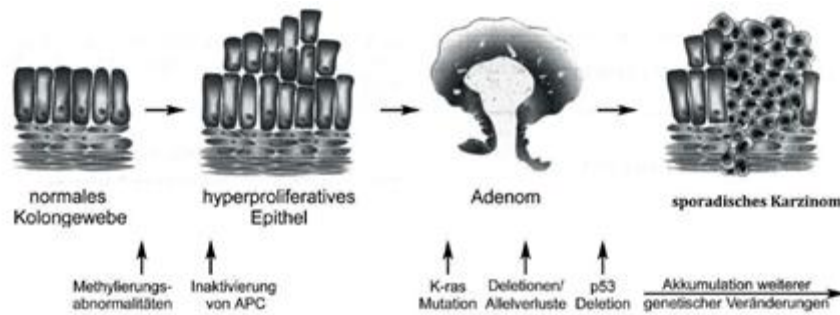


Abbildung 2: Adenom-Karzinom-Sequenz [26]

Das APC Protein spielt bei FAP Patienten eine wichtige Rolle. Beim Gesunden bindet dieses Protein an freies β - Catenin und vermittelt so dessen Abbau. Das mutierte APC Protein bindet nun aber nicht freies β - Catenin, der Cateninspiegel im Cytoplasma der kolorektalen Epithelzelle bleibt hoch, es kommt zu einer verstärkten Zellproliferation und die Apoptose wird gehemmt. Mutationen im K-Ras-Onkogen treten erst in späteren Stadien der Adenomentstehung auf. Bei Adenomen mit einer Größe kleiner als 2 cm kommt es eher selten zu dieser Mutationsform, ab einer Größe von 2 cm oder mehr treten Veränderungen am K-Ras-Onkogen häufiger auf. In weiterer Folge kommt es bei der Karzinogenese zu chromosomalen Veränderungen in Tumorsuppressorgenen und in Onkogenen wie z.B DDC und p53. [27, 28, 29]

Bei dem autosomal- dominant vererbten HNPCC- Syndrom kommt es durch Punktmutationen in einem von neun potentiellen DNA-Mismatch-Reparaturgenen zur Karzinogenese. Durch diese Mutation kommt es zu einer fehlerhaften DNA-Replikation von repetitiven kurzen DNA-Fragmenten, sogenannten Mikrosatelliten. Die Folge dieser Mikrosatelliteninstabilität ist die Akkumulation von Mutationen in multiplen Genen. Betreffen diese Mutationen Protoonkogene oder Tumorsuppressorgene, kann dadurch die Adenom-Karzinom-Sequenz ausgelöst werden. [30, 31]

1.2.5 Tumorstadieneinteilung

Bereits in den Jahren 1943 bis 1952 entwickelte Pierre Denoix die TNM- Klassifikation, eine Stadieneinteilung für maligne Tumore. [32] Später wurde sie von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) überarbeitet und weitergeführt. Das TNM-System

ist mittlerweile weltweit anerkannt und es dient vor allem als prognostischer Marker, denn die Überlebensprognose des Patienten hängt stark von der Stadienzuordnung in der TNM-Klassifikation ab. Vor allem beim Auftreten von Metastasen sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit rapide.

Ziel dieses Stagings ist es:

- dem Arzt die Entwicklung einer Behandlungsstrategie zu erleichtern
- Prognosehinweise geben zu können
- die Auswertung der Behandlungsergebnisse zu erleichtern
- den Informationsaustausch zwischen den Behandlungszentren zu verbessern
- zur Erforschung von Krebskrankheiten beizutragen

T (Tumor) beschreibt dabei die Ausdehnung des Primärtumors, N (Nodes) das Fehlen bzw. Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und M (Metastase) steht für das Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen. Durch das Hinzufügen von Ziffern wird die anatomische Ausdehnung des malignen Prozesses angegeben: T0- T4; N0-N3; M0-M1. [33, 34]

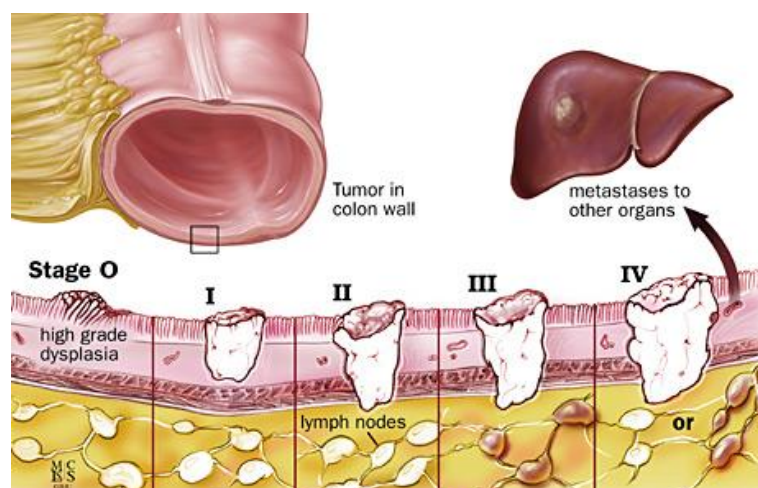


Abbildung 3: TNM- Klassifikation des kolorektalen Karzinoms [35]

Eine weitere Möglichkeit der Einteilung eines kolorektalen Karzinoms ist die Dukes Klassifikation. Maßgeblich sind hier die Infiltrationstiefe in der Darmwand und die regionale lymphogene Metastasierung.

- Dukes A: Tumor ist auf Darmwand beschränkt
- Dukes B: Tumor penetriert die Darmwand und infiltriert benachbartes Gewebe
- Dukes C1: Tumormetastasen in 1 bis 3 Lymphknoten
- Dukes C2: Tumormetastasen in mehr als 3 Lymphknoten bzw. entlang größerer Gefäße
- Dukes D: Fernmetastasen [36]

1.2.6 Symptome und Therapie

Kolonkarzinome können lange ohne Symptome bleiben. Die ersten Anzeichen sind meistens sehr unscheinbar und machen sich eher langsam bemerkbar. Es kommt zu Appetitlosigkeit, Änderungen der Stuhlgewohnheit, Wechsel von Obstipation und Diarrhoe, Blutbeimengungen oder Gewichtsverlust. Spätsymptome stellen Atemnot, Anämie, Schwächeanfälle sowie Ileus dar. [37] Zur Früherkennung wird der Patient nach möglichen Beschwerden, Risikofaktoren und seiner Familienanamnese befragt, außerdem wird das Abdomen auf fühlbare Tumormasse und vergrößerte Organe palpiert. Es folgt eine rektale Untersuchung und Testung einer Stuhlprobe auf okkultes Blut. Diagnostische Mittel der Wahl sind nach wie vor die Koloskopie, im Speziellen die Rektoskopie und auch die Biopsie. [8]

Es gibt drei verschiedene Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit einem kolorektalen Karzinom: Chirurgische Maßnahmen, Chemotherapie und Radiochemotherapie. Die Wahl der geeigneten Therapie richtet sich entscheidend nach der Ausdehnung des Karzinoms und dem Vorhandensein möglicher Metastasen.

Chirurgische Maßnahmen:

Eine Operation ist oftmals der erste Schritt bei der Behandlung von Dickdarmkrebs. Entscheidend für die Art und das Ausmaß des Eingriffs sind vor allem die Lage und die Ausbreitung des Tumors. Durch eine Operation hat man oft sehr hohe Heilungschancen, vor allem wenn noch keine Metastasen vorliegen. [38] Therapeutisch wird hierbei der

tumortragende Darmabschnitt en bloc mit seinem Lymphabflussgebiet radikal chirurgisch entfernt. Eine adjuvante Chemotherapie wird derzeit im UICC Stadium III, T1-4 N1-2 M0, (bei RO-resezierten, Lymphknoten-positiven, fernmetastasenfreien Patienten) empfohlen. Bei ausgewählten Risikogruppen, wie zum Beispiel bei Patienten unter 50 Jahren, einer T4-Tumorkategorie oder einer inadäquaten Lymphadenektomie von weniger als 12 Lymphknoten, wird die adjuvante Chemotherapie schon im Stadium UICC II (T3-4, N0, M0) durchgeführt. [39]

Radiochemotherapie: Radiochemotherapie kann sowohl alleine angewendet werden als auch als adjuvante Therapie. Zwei Metaanalysen zeigen, dass bei einer Kombination von chirurgischen Maßnahmen und adjuvanter Radiochemotherapie das Risiko einer Rezidivrate abnimmt. Bei einer dieser Studien kam es auch zu einem Anstieg der allgemeinen Überlebensrate. [40, 41] Im Jahr 2004 wurde bei einer Studie mit über 800 randomisierten Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom gezeigt, dass eine präoperative Radiochemotherapie gegenüber einer postoperativen Bestrahlung signifikante Vorteile erzielt. Im Hinblick auf das neoadjuvante Therapiekonzept entwickelten weit weniger Patienten ein Lokalrezidiv, für das Gesamtüberleben zeigte sich allerdings kein Unterschied. [42]

Chemotherapie: Auch die Auswahl der systemischen Chemotherapie hängt im Wesentlichen analog wie bei den anderen Therapieformen von dem Status der Erkrankung ab. Diese Medikamente können allein oder auch als Kombinationstherapie angewendet werden. Man differenziert zwischen einer adjuvanten, neoadjuvanten oder palliativen Behandlung. Die adjuvante Therapie richtet sich gegen potentiell zurückgebliebene Tumorzellen nach einem chirurgischen Eingriff und soll einem erneuten Auftreten des Tumors entgegenwirken und so die allgemeine Überlebensrate verlängern. Wie bereits erwähnt wird eine adjuvante Chemotherapie im UICC Stadium II nur bei Vorhandensein von Risikofaktoren empfohlen, erst ab Stadium III ist nach aktuellen Leitlinien eine zusätzliche Chemotherapie für die Dauer von sechs Monaten induziert. [43, 44] Die neoadjuvante Therapievariante dient dem Zweck das Karzinom zu verkleinern, um das nötige Ausmaß der Operation zu verringern, ihre Effektivität zu erhöhen oder eine Operation überhaupt erst zu ermöglichen.[45] Bei der palliativen Form der Therapie ist das Ziel nicht kurativer Form, sondern es sollen die Symptome der bestehenden Erkrankung gelindert werden.[46]

1.2.7 Systemische Therapie

Lange Zeit stand zur systemischen Therapie des kolorektalen Karzinoms nur 5-Fluorouracil (5-FU) zur Verfügung. Es ist ein Fluorpyrimidin, das die Thymidylat Synthetase hemmt und somit in die Nukleotidsynthese eingreift. [47]

Mit der Einführung von Irinotecan (CPT-11), einem Topoisomerase-I-Hemmer, und Oxaliplatin (OxPt), einem Platin-Komplex mit sehr langer Eliminationshalbwertszeit (252-273 h), kam es zu einer entscheidenden Weiterentwicklung in der Behandlung von Chemotherapie-naiven Patienten. [48]

Es gibt eine Reihe von Studien, die den Vorteil der sogenannten FOLFOX Kombinationstherapie (5-FU, OxPt und Folinsäure) gegenüber 5-FU und Folinsäure als Monotherapie zeigen. Die Ansprechrates liegen hier bei 45% - 54%, die durchschnittliche Zeit bis zu einer Progression bei 8-9 Monaten und die allgemeine Überlebensrate bei 16,2-20,6 Monaten. [47, 49, 50] Bei der FOLFIRI-Chemotherapie handelt es sich um eine Kombination aus 5-FU, Folinsäure und CPT-11. Bezüglich Ansprechrates und Gesamtüberleben konnte gezeigt werden, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen dem FOLFIRI und dem FOLFOX Schema gibt. Problematisch waren jedoch die auftretenden Nebenwirkungen. Zwar kommt es bei der Therapie mit OxPt zu signifikant weniger Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder auch Dehydratation, jedoch kommt es bei der FOLFOX Therapie auch weit häufiger zu einer Toxizität. [51, 52, 53] Ungefähr 90% der Patienten entwickeln chronisch periphere Neuropathien während einer sechsmonatigen Behandlung mit FOLFOX. Die meisten davon sind milde Parästhesien, nichtsdestotrotz kommt es bei einem von acht Patienten zu einer starken Neurotoxizität. [54] Eine Strategie um diese kumulative Neurotoxizität zu vermeiden ist ein sogenanntes „stop and go“ Konzept bei der Oxaliplatin Verabreichung. Dabei wird die Oxaliplatin Gabe nach 6 Wochen gestoppt und erst nach 12 Wochen Pause, in der 5-FU und Folinsäure alleine verabreicht werden, wieder begonnen. [55] Sehr üblich ist es auch Patienten, die OxPt einnehmen, Calcium und Magnesium mit zu verabreichen, da in Studien gezeigt werden konnte, dass auch so eine potentielle Neurotoxizität verhindert wird. [56] Allerdings wurde im Dezember 2013 eine Studie veröffentlicht, die diese These widerlegt. Dementsprechend senkt diese Prämedikation nicht das Risiko eine Oxaliplatin induzierte Neurotoxizität auszubilden. [57]

Einige Studien beschäftigen sich auch mit dem Vergleich von 5-FU und seinem Prodrug Capecitabin (CCB), das oral verabreicht wird und in drei Schritten sequentiell in 5-FU metabolisiert wird. Daten einer Metaanalyse von zwei Phase III klinischen Studien zeigen, dass die Monotherapie mit Capecitabin einer Therapie mit 5-FU und Leucovorin gleichzusetzen, wenn nicht sogar vorzuziehen ist, da die Ansprechrate von Xeloda (Capecitabin) mit 25.7% höher ist als die Ansprechrate von 5-FU mit 16.7%. [58]

Weiters wurde Capecitabin gemeinsam mit Oxaliplatin oder in Kombination mit Oxaliplatin und Bevacizumab, einem monoklonalen Antikörper klinisch geprüft. In dieser multizentrischen, randomisierten Phase III Studie wurden die Patienten in zwei verschiedene Behandlungsgruppen unterteilt: XELOX (CCB und OxPt) und FOLFOX (5-FU, OxPt und Folinsäure). Innerhalb dieser Gruppen kam es noch einmal zu einer Unterteilung in XELOX plus Placebo, FOLFOX plus Placebo, XELOX plus Bevacizumab und FOLFOX plus Bevacizumab. Die Ergebnisse zeigen, dass XELOX äquivalent zu FOLFOX ist, bezogen auf das Gesamtüberleben. Auch bei den Untergruppen, XELOX plus Bevacizumab und FOLFOX plus Bevacizumab kam es bei dem progressionsfreien Überleben zu keinem signifikanten Unterschied. [59]

Zu einer bedeutenden Weiterentwicklung in der Therapie des metastasierenden Dickdarmkrebes führte der monoklonale Antikörper Cetuximab (CTX). Er bindet mit einer höheren Affinität an den epidermal growth factor receptor (EGFR) als sein natürlicher Ligand, wodurch die Signalkaskade unterbrochen wird [60]. In mehreren präklinischen Modellen wurde gezeigt, dass CTX zu Apoptose führt, die Bildung von Metastasen unterdrückt, Proliferation hemmt und zur Downregulation der Produktion von proangiogenen Faktoren führt. Weitere Untersuchungen von CTX und 5-FU haben bewiesen, dass es bei einer gemeinsamen Gabe zu signifikanten Wachstumshemmungen von Dickdarmtumoren kommt [61, 62, 63]. Dass es sinnvoll ist Cetuximab mit der konventionellen Therapie zusammen zu verabreichen zeigen mehrere Studien. Es gibt zum Beispiel die CRYSTAL Studie, bei der Cetuximab und FOLFIRI (Irinotecan, 5-FU, Folinsäure) kombiniert wurden und so das Risiko einer Progression für Dickdarmkrebs gesenkt werden konnte [64]. Der positive Einfluss des monoklonalen Antikörpers konnte mit der OPUS Studie, wo Cetuximab und FOLFOX verabreicht wurden, bestätigt werden. Das Hinzufügen von Cetuximab zu dem FOLFOX Regime verbessert signifikant die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben. [65]. Auch die CELIM Studie, bei der FOLFIRI mit Cetuximab und FOLFOX mit Cetuximab gegeben wurde, bestätigte den

Nutzen dieser Kombinationen mit einer Ansprechrates von 57% (FOLFIRI-Arm) und 68% (FOLFOX-Arm). [66]

Es ist jedoch wichtig zu erwähnen, dass eine systemische Therapie mit Cetuximab nicht bei allen Patienten von Nutzen ist. Heutzutage stellt der EGFR ein wichtiges therapeutisches Ziel in der Krebstherapie dar und obwohl EGFR in 75% - 89% der Dickdarmkrebszellen exprimiert wird, zeigt CTX nur bei einem gewissen Prozentsatz der Patienten Wirkung. Der Grund dafür scheint der Einfluss des K-RAS Onkogens zu sein. Khambata-Ford et al haben durch eine Studie gezeigt, dass Patienten ohne K-RAS Mutation besser auf eine Therapie mit Cetuximab ansprechen, als Patienten, bei denen so eine Mutation vorliegt. [67] Auch bei der bereits erwähnten CRYSTAL Studie sieht man, dass Patienten mit K-RAS Wildtyp Tumoren, wenn sie als Therapie FOLFIRI und Cetuximab bekommen, eine Ansprechrates von 57.3% haben, gegenüber nur 31.3% bei Patienten mit K-RAS mutierten Tumoren. [64, 68, 69]

1.3 Capecitabin

1.3.1 Struktur und chemische Eigenschaften

Capecitabin ist unter dem Handelsnamen Xeloda® bekannt und wird von der Firma Hoffmann-La Roche AG erzeugt. Dieser nicht zytotoxische Fluoropyrimidincarboxamat mit antineoplastischer Aktivität gehört zu der Gruppe der Antimetaboliten. Bei diesem Prodrug handelt es sich um eine oral einzunehmende Vorstufe der zytotoxischen Substanz 5-FU. [70, 71, 72]

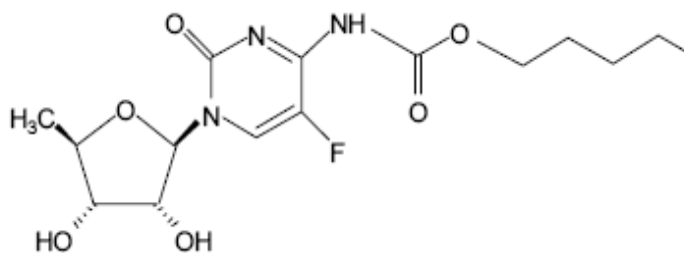


Abbildung 4: Strukturformel von Capecitabin

Die Summenformel des kristallinen, weißen Pulvers lautet $C_{15}H_{22}FN_3O_6$, das Molekulargewicht beläuft sich auf 359.35 g/mol und der Schmelzpunkt liegt zwischen 110° bis 121°C. [70]

1.3.2 Indikation, Dosierung

CCB wird postoperativ zur adjuvanten Behandlung des Kolonkarzinoms im Stadium III eingesetzt, sowie bei der Therapie von metastasierendem Kolorektalkarzinom. In Kombination mit Docetaxel wird es zur Behandlung lokal fortgeschrittener oder metastasierender Mammakarzinome nach Versagen einer Chemotherapie oder auch als Monotherapie bei Versagen einer Taxan- oder Anthracyclintherapie verabreicht. Außerdem ist es First-line-Therapeutikum in Kombination mit Platinverbindungen bei fortgeschrittenen Magenkarzinomen. [72, 73, 74, 75, 76]

Als Darreichungsform gibt es 150mg und 500mg Filmtabletten im Handel, die Berechnung der Dosierung erfolgt mittels Körperoberfläche [mg/m^2]. Üblicherweise wird Xeloda® zweimal täglich, 30 Minuten nach der Mahlzeit, eingenommen. Die empfohlene Anfangsdosis bei Dickdarmkrebs beträgt bei der Monotherapie 1250 mg/m^2 , bei einer Kombinationstherapie wird die Anfangsdosis meist auf 800-1000 mg/m^2 herabgesetzt. Bei starken Nebenwirkungen kann die Dosis reduziert werden, sie soll jedoch nicht mehr zu einem späteren Zeitpunkt erhöht werden. [72]

1.3.3 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Unerwünschte Wirkungen betreffen häufig den Gastrointestinaltrakt und äußern sich durch Diarrhö, Obstipation, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder auch Stomatitis. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Schwindel und Parästhesien. [72, 77] Im Falle der Haut ist die häufigste Nebenwirkung das sogenannte Hand-Fuß-Syndrom. Dabei kommt es je nach Schweregrad zu verschiedenen Symptomen an Händen und Fußsohlen, wobei erstere öfter betroffen sind. Zu Beginn äußert sich das Hand-Fuß-Syndrom durch Taubheitsgefühl, Kribbeln, Schwellungen oder Erytheme. Grad 2 dieses Syndroms wird definiert durch Schmerzen und Schwellungen, die die Aktivitäten

des Patienten im alltäglichen Leben beeinträchtigen. Von Grad 3 spricht man, wenn es zu feuchten Abschuppungen, Ulzerationen, Blasenbildungen und so starken Schmerzen kommt, dass es für den Betroffenen unmöglich ist einer Arbeit oder anderen Aktivitäten des täglichen Lebens nachzugehen. [78, 79] In der Leber kann die Einnahme von Capecitabin zu abnormen Leberfunktionswerten sowie zu Ikterus oder sehr selten zu Hepatitis führen. Auch das Herz-Kreislauf-System kann betroffen sein, hier kommt es vor allem zu Ödemen, seltener zu Brustschmerzen, Herzinsuffizienz, Tachykardie, Kardiomyopathie oder auch Angina pectoris. [80, 81]

Grundsätzlich konnte man jedoch zeigen, dass die orale Therapie gegenüber der intravenösen mit 5-FU bezüglich Nebenwirkungen sicherer ist. Vor allem die gastrointestinalen Beschwerden treten bei oraler Gabe weniger häufig auf. Auf das Hand-Fuß-Syndrom hat die intravenöse Applikation jedoch einen leicht positiven Einfluss. [82, 83]

Die gleichzeitige Verabreichung von Capecitabin mit Allopurinol kann zu einer Wirkungsabschwächung von 5-FU führen, während Sorivudin und dessen Analoga durch die Hemmung des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) zu einem Anstieg der Toxizität von 5-FU führen. Vorsicht ist auch geboten bei einer gemeinsamen Gabe mit Kumarinderivaten wie Warfarin oder Phenprocumon. Es kommt es zu einer Hemmung von CYP 2C9, wodurch die Wirkung der Antikoagulantien verstärkt wird und in Folge das Blutungsrisiko erhöht wird. Daher sollten Patienten, die Kumarinderivate gleichzeitig mit Xeloda erhalten, regelmäßig auf Veränderungen der Koagulationsparameter überwacht werden und die Dosis der Antikoagulantien sollte entsprechend angepasst werden. CCB kann außerdem einen Anstieg der Phenytoinplasmakonzentration verursachen, wenn diese beiden Substanzen zusammen eingenommen werden. [77, 84, 85]

In sämtlichen klinischen Studien, die sich auf die Wechselwirkung mit Nahrung beziehen, wird gezeigt, wie wichtig eine Einnahme von Capecitabin 30 Minuten nach einer Mahlzeit ist. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von CCB werden durch die Einnahme mit Nahrung stark beeinflusst, die Resorptionsrate sinkt und die maximale Plasmakonzentration sowie die Konzentrations-Zeit-Kurve werden verringert. Dieser Effekt ist bei CCB noch recht stark ausgeprägt, bei dem Metaboliten 5'-Desoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR) nur mehr leicht und auf die Pharmakokinetik von 5'-Desoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR) hat der Einnahmezeitpunkt nur noch minimale Auswirkungen. Durch die Verabreichung von CCB 30 Minuten nach einer Nahrungsaufnahme können zu

hohe Plasmakonzentrationen und folglich entstehende Nebenwirkungen vermieden werden. [86, 87]

Kontraindiziert ist eine Therapie mit CCB bei schwerer Leber-, Herz- oder Niereninsuffizienz, Schwangerschaft und Stillzeit, Überempfindlichkeit gegen CCB, einen seiner Bestandteile oder 5-FU, oder schwere Leuko-, Thrombozyten- oder Neutropenie. [77]

1.3.4 Pharmakokinetik

Das Prodrug CCB, das an sich nicht toxisch ist, wird schnell und ausreichend über die Gastrointestinalwand resorbiert (Bioverfügbarkeit von 60%) und in drei Schritten sequentiell in das zytotoxische 5-FU metabolisiert. Zuerst kommt es durch die hepatische Carboxylesterase (hCES) zum Abbau von CCB in 5'-DFCR, hauptsächlich in der Leber, dann wird 5'-DFCR durch die Cytidindesaminase (CytDA) zu 5'-DFUR metabolisiert. Letztlich wird 5'-DFUR durch die Thymidin-Phosphorylase (ThyPase) in 5-FU umgewandelt, das wesentlich aktiver in Tumorgewebe als in gesundem Gewebe ist und im Plasma kaum nachgewiesen werden kann.

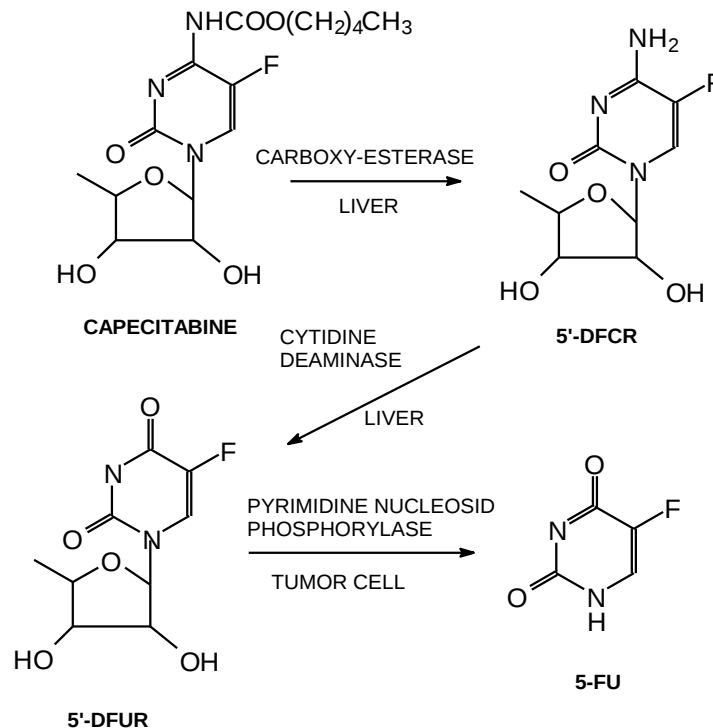


Abbildung 5: Graphische Darstellung der metabolischen Aktivierung von Capecitabin

Das Enzym DPD baut 5-FU dann zum weitaus weniger toxischen 5,6-Dihydro-5-Fluorouracil (FUH₂) ab. Anschließend wird der Pyrimidin-Ring durch die Dihydropyrimidinase geöffnet, wodurch die 5-Fluoroureidopropionsäure (FUPA) entsteht. Durch die Spaltung der FUPA durch die β -Ureido-Propionase bildet sich schlussendlich α -Fluoro- β -alanin (FBAL), welches mit dem Urin ausgeschieden wird. [88, 89, 90]

In-vitro Untersuchungen ergeben eine Plasmaproteinbindung, vor allem an Albumin, von 54% für CCB, 10% für 5'-DFCR, 62% für 5' DFUR und 10% für 5-FU.

Bei einer mit Nahrung aufgenommenen Dosis von 1250 mg/m² beträgt die maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$) für CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR und 5-FU 4.67, 3.05, 12.1 sowie 0.95 μ g/ml. Die Zeit bis zum Erreichen dieser maximalen Plasmakonzentration ($T_{\max}$) wird mit 60, 90, 90 und 90 Minuten angegeben. Die Area under the curve ($AUC_{0-\infty}$) ergibt 7.75, 7.24, 24.60 bzw. 2.03 μ g*h/ml und die Eliminationshalbwertszeit beträgt 0.85, 1.11, 0.66 und 0.76 Stunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_d) beträgt 200 l und die Gesamtkörperclearance (Cl_{tot}) 5 l/min. 95.5% der verabreichten Dosis werden mit dem Urin ausgeschieden, die Ausscheidung über den Fäzes ist mit 2.5% minimal. [72, 87]

1.3.5 Pharmakodynamik

Das Prodrug Capecitabin wurde zur oralen Verabreichung entwickelt, es stellt eine sichere und wirkungsvolle Alternative zu der intravenösen Applikation von 5-FU dar. CCB wird über mehrere enzymatische Schritte aktiviert, zuletzt wird es vorzugsweise im Tumor zum aktiven zytostatischen Wirkstoff 5-FU umgewandelt. 5-FU ist ein Uracil- bzw. Thymin-Antagonist, welcher nach Umwandlung in 5-Fluordesoxyuridin-monophosphat (FdUMP) und 5-Fluordesoxyuridin-trisphosphat (FdUTP) die Thymidilat-Synthetase und damit die Methylierung von Desoxyuridylsäure zu Thymidylsäure blockiert. Dadurch wird eine Störung in der Desoxyribonucleinsäuresynthese auslöst. Weiters wird FdUMP als falscher Baustein in die RNA-Synthese eingebaut. Dies führt wiederum zu einer Hemmung der RNA- und Proteinsynthese, zweier für die Zellteilung und das Zellwachstum unverzichtbarer Mechanismen. Ein auf diese Art herbeigeführter Thymidinmangel kann letztendlich das Zellwachstum stören und Apoptose auslösen. [72, 91, 92]

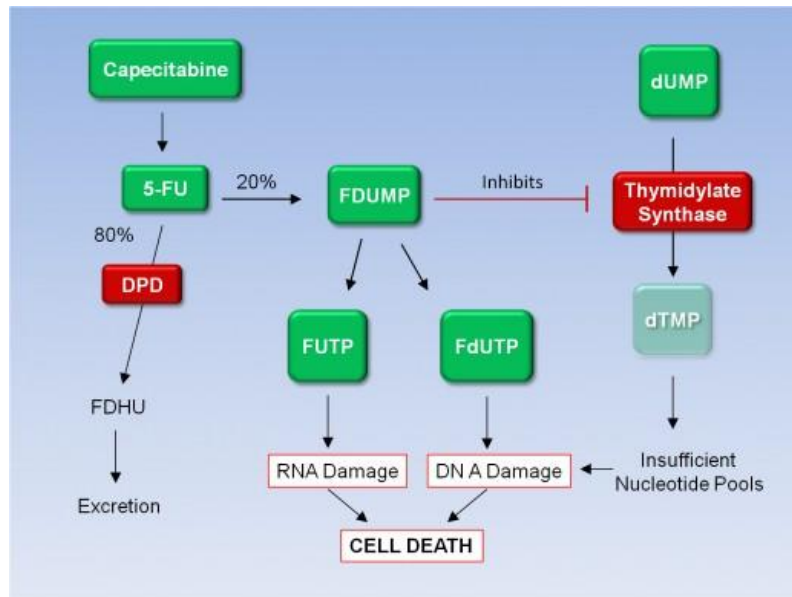


Abbildung 6: Wirkmechanismus von Capecitabin [93]

1.4 Cetuximab

1.4.1 Struktur und chemische Eigenschaften

Cetuximab ist unter dem Handelsnamen Erbitux® bekannt und wird von der Firma Merck KGaA erzeugt. Es ist ein chimärer monoklonaler IgG1- Antikörper und wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer Säugerzelllinie (Sp2/0) gewonnen. Das Fab-Fragment, welches das Antigen bindet, ist murin, der Fc-Teil, der für die Komplementaktivierung verantwortlich ist, hat humanen Ursprung. [94, 95]



Abbildung 7: Chemische Struktur von Cetuximab und das im Handel erhältliche Arzneimittel [96, 97]

Bei Erbitux® handelt es sich um eine farblose Injektionslösung, wobei immer 1 ml Infusionslösung 5 mg CTX enthalten. Die Summenformel lautet $C_{6484}H_{10042}N_{1732}O_{2023}S_{36}$ und das Molekulargewicht beträgt 145781.6 g/mol. [98]

1.4.2 Indikation, Dosierung

Cetuximab ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden EGFR-exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Wildtyp-K-RAS-Gen. Als First-line-Therapie wird es mit dem FOLFOX Therapieschema kombiniert, außerdem kann es in Kombination mit einer Irinotecan-basierenden Chemotherapie verabreicht werden. Als Monotherapie wird CTX bei Versagen oder bei Unverträglichkeit von Irinotecan oder Oxaliplatin angewendet. Cetuximab wird des Weiteren für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms im Kopf und Halsbereich, entweder in Kombination mit einer Strahlentherapie oder einer platin-basierenden Chemotherapie, eingesetzt. [94, 99, 100]

Erbitux® wird bei den meisten Indikationen einmal wöchentlich, in Form einer Infusion, verabreicht. Die Initialdosis beträgt 400 mg/m^2 Körperoberfläche, darauf folgend werden einmal pro Woche 250 mg/m^2 Körperoberfläche verabreicht. [94]

1.4.3 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Die häufigsten Nebenwirkungen von CTX sind Hautreaktionen (bei über 80% der Patienten), Hypomagnesiämie und infusionsbedingte Reaktionen. Diese infusionsbedingten Reaktionen äußern sich vor allem durch Fieber, Schwindel, Atemnot, Blutdruckabfall, Bewusstlosigkeit und in seltenen Fällen auch durch einen anaphylaktischen Schock. Bei den Hautreaktionen kommt es vorwiegend zu akneartigen Hautausschlägen, seltener zu Pruritus, Hautnekrosen, Hypertrichosen. Um diese Nebenwirkungen zu verhindern, empfiehlt es sich den Patienten vorbeugend ein Antihistaminikum zu verabreichen. Vereinzelt klagen Patienten außerdem über Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit oder Müdigkeit. Wichtig ist es auch die Leberparameter zu überprüfen, hier kann es durch CTX zu einem Anstieg der Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Alanin-Aminotransferase (ALAT) oder auch der Alkalischen Phosphatase (AP) kommen. [94, 101, 102]

Bei einer Kombinationstherapie von CTX und Fluoropyrimidinen kann es vermehrt zu einem Auftreten von kardiovaskulären Ischämien sowie dem sogenannten Hand-Fuß-Syndrom kommen. Eine gemeinsame Verabreichung von CTX und Oxaliplatin kann die Häufigkeit einer schweren Leukopenie oder einer schweren Neutropenie erhöhen, die Dreifachkombination mit Capecitabin und Oxaliplatin löst häufig schwere Durchfälle aus.

Erbix® ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen CTX, bei einer vorliegenden Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit. Außerdem darf CTX nicht verabreicht werden, wenn der Patient eine K-RAS-Mutation aufweist oder ein unbekannter K-RAS-Mutationsstatus vorliegt. [94, 103]

1.4.4 Pharmakodynamik

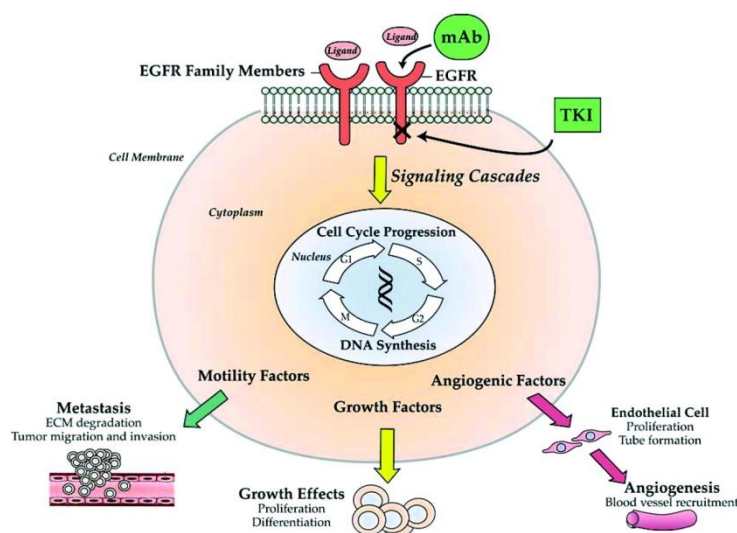


Abbildung 8: Wirkmechanismus von monoklonalen Antikörpern [109]

Cetuximab bindet gezielt an den transmembranösen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor. EGFR Signalwege spielen eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Überlebensfähigkeit von Zellen, dem Verlauf des Zellzyklus, der Angiogenese, der Zellmigration wie auch der zellulären Invasion und der Metastasierung. In dem der Antikörper nun an diesen Wachstumsfaktor-Rezeptor bindet, hemmt er die Bindung natürlicher Liganden und damit das weitere Tumorstadium. Cetuximab hat dabei eine fünf bis zehnmals höhere Affinität zu dem EGFR als die tumoreigenen Wachstumsfaktoren. Die Funktion des Rezeptors wird gehemmt, es kommt zur Internalisierung des EGFR und kann somit zu dessen Downregulierung führen. [104, 105, 106] Außerdem kann CTX

gezielt zytotoxische Effektorzellen des Immunsystems auf die EGFR-exprimierenden Tumorzellen lenken und dadurch die Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) auslösen. [107, 108]

Das Signalprotein RAS ist dafür zuständig, dass das durch EGF herbeigeführte Wachstumssignal in der Zelle zum Zellkern weitergeleitet wird. Dieser Prozess ist abhängig von den Guaninnukleotiden GDP und GTP. Bindet RAS an GDP, so ist es inaktiv. Durch eine Bindung an GTP hingegen kommt es zu einer Weiterleitung des Signals. Dieser Vorgang wird rasch durch die intrinsische GTPase beendet, ein Enzym, das GTP wieder spaltet. [110, 111] Liegt jedoch in dem für das Signalprotein kodierendem Protoonkogen K-RAS (Kirsten rat sarcoma) eine Punktmutation vor, kommt es zu einer Abnahme der GTPase-Aktivität und demzufolge sinkt das Vermögen an GAP zu binden. Die Mutation bewirkt die konstitutive Aktivierung des K-RAS Proteins, eine Therapie mit Cetuximab bleibt somit unwirksam. [112]

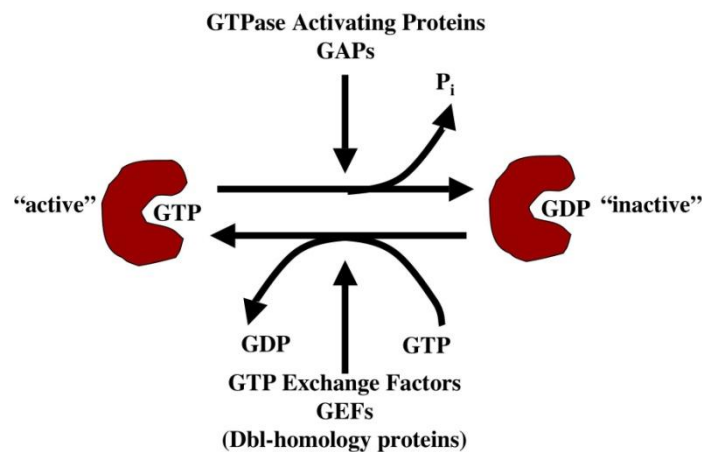


Abbildung 9: Aktivierung und Inaktivierung des RAS Proteins [113]

1.4.5 Pharmakokinetik

Es liegen bereits mehrere klinische Prüfungen vor, die sich mit der Pharmakokinetik von Cetuximab beschäftigen, sowohl bei monotherapeutischer Anwendung als auch bei Kombination mit Chemo- oder Strahlentherapie. [114, 115] Dabei zeigt CTX bei einmal wöchentlicher Verabreichung von 5 bis 500 mg/m² Körperoberfläche eine dosisabhängige, nicht lineare Kinetik. [116] Bei einer Initialdosis von 400 mg/m² Körperoberfläche liegt das mittlere Verteilungsvolumen bei 2.9 l/m², C_{max} bei 185 µg/ml, die mittlere Clearance bei 0.022 l/h pro m² Körperoberfläche und die Eliminationshalbwertszeit bei 70-100

Stunden. [94, 115] Ab einer Gabe von 260 mg/m^2 kommt es zu einer 90 % Sättigung der Clearance. Da CTX an den EGFR bindet, welcher dann internalisiert wird, kommt es zu einer Entfernung des Antikörpers aus dem Blut. Dieser Vorgang, der den Hauptteil der Clearance ausmacht, ist allerdings durch die Menge an EGFR begrenzt und dadurch sättigbar. [116, 117]

Wie im Austria-Codex und auch bei einer Studie aus dem Jahr 2005 beschrieben, bleiben die pharmakokinetischen Daten von Cetuximab und dem Zytostatikum Irinotecan bei einer Kombinationstherapie der beiden Medikamente unverändert. [94, 114] Neuere Studien zeigen aber, dass monoklonale Antikörper generell möglicherweise einen Einfluss auf die Konzentrations-Zeit-Verläufe von Zytostatika und ihrer Metaboliten haben, da es zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen um bis zu 35 % kommt. [118, 119, 120]

1.5 Oxaliplatin

1.5.1 Struktur und chemische Eigenschaften

Oxaliplatin ist unter dem Handelsnamen Eloxatin® bekannt und wird von der Firma Sanofi vertrieben. Es handelt sich um eine antineoplastische Substanz aus einer neuen Klasse von Platinderivaten, bei denen das zentrale Platinatom mit 1,2-Diaminocyclohexan (DACH) und einer Oxalatgruppe komplexiert ist. Oxaliplatin ist ein reines Enantiomer und heißt *cis*-[oxalato(*trans*-L-1,2-Diaminocyclohexan)platin]. [121, 122] Die Summenformel lautet $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$ und die molare Masse beträgt 397.28 g/mol . [123]

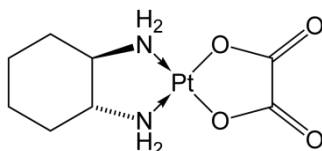


Abbildung 10: Strukturformel von Oxaliplatin [124]

Es handelt sich hierbei um eine strukturelle Weiterentwicklung des Cisplatin mit dem Ziel das Wirkspektrum zu erweitern und das Nebenwirkungsprofil zu reduzieren. Dafür wurden bei Oxaliplatin gegenüber dem Cisplatin die Chlorid- und die Amino-Liganden verändert.

Die Substitution der Chlorid-Liganden führt zu einem veränderten Toxizitätsprofil, da sich die Gewebe- und Intrazelluläre Verteilung ändert. Die Oxalatgruppe führt außerdem zu einer 8-fach verbesserten Wasserlöslichkeit gegenüber Cisplatin. [125, 126]

1.5.2 Indikation, Dosierung

Oxaliplatin zeigt für verschiedene Tumore, auch Cisplatin-residente, ein breites Spektrum zytotoxischer Aktivitäten (in vitro) und antitumoraler Wirkungen. Außerdem wurde eine synergistische zytotoxische Wirkung in Kombination mit 5-FU beobachtet, weshalb die gängigen Behandlungsschemata hauptsächlich auf dieser Kombination beruhen. OxPt wird zur adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms Stadium III nach vollständiger Resektion des Primärtumors und zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms eingesetzt. [121, 127, 128]

Die empfohlene Dosierung für Eloxatin® beträgt 85 mg/m² Körperoberfläche intravenös alle 2 Wochen. Bei einer Kombinationstherapie muss OxPt immer vor der 5-FU Infusion verabreicht werden. [121] Oxaliplatin muss in Glucose 5% appliziert werden und darf nicht in NaCl 0.9% Trägerlösung indunfiert werden, da die Anwesenheit von Chlorid dazu führt, dass das Oxalat-Ion als Abgangsgruppe abgespalten wird und sich vorwiegend der aktive Metabolit Pt(DACH)Cl₂ bildet. [129]

1.5.3 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von OxPt in Kombination mit 5-FU und Folinsäure sind gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen oder Mukositis. Häufig kommt es auch zu hämatologischen Nebenwirkungen (Neutropenie, Thrombozytopenie) oder auch zu peripher-sensorischen Neuropathien. Insgesamt treten Nebenwirkungen häufiger und schwerer bei der Gabe der Kombination von OxPt, 5-FU und Folinsäure als mit 5-FU und Folinsäure alleine auf. [121]

Mehrere Studien konnten zeigen, dass es bei der gemeinsamen Verabreichung von OxPt und 5-FU zu keiner Veränderung der 5-FU Plasmaspiegel kommt und die Pharmakokinetik

nicht beeinflusst wird. [130, 131] Es sind keine Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bekannt. [121]

Kontraindiziert ist eine Therapie mit Oxaliplatin bei einer vorliegenden Schwangerschaft und während der Stillzeit. Patienten, die eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Therapeutikum haben oder an einer schweren Nierenfunktionsstörung leiden, dürfen auch nicht mit Oxaliplatin behandelt werden. [121]

1.5.4 Pharmakokinetik

Im Blutplasma unterliegt Oxaliplatin einer raschen Biotransformation, die an der Oxalat-Abgangsgruppe erfolgt. Diese findet nicht enzymatisch, ohne Beteiligung des CYP-450-Systems statt. Die Substitution des Oxalat-Liganden erfolgt mittels einer S_N2 -Reaktion durch schwache Nukleophile wie Phosphat, Chlorid und Bicarbonat. Extrazellulär kommt es so zu der Entstehung des Dichloroplatinkomplexes $Pt(DACH)Cl_2$, intrazellulär erfolgt die eigentliche Aktivierung zu den sogenannten Aquakomplexen. Außerdem entstehen auch noch zahlreiche inaktive Platinderivate. [131, 132]

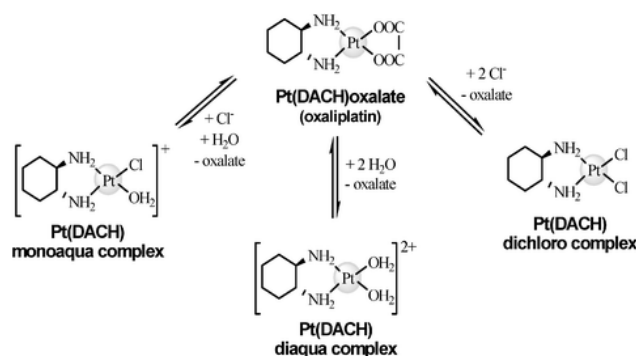


Abbildung 11: Biotransformation von Oxaliplatin in die aktiven Aquakomplexe [133]

Die rasche Metabolisierung erschwert die pharmakokinetische Untersuchung der Ausgangssubstanz, so dass sich nahezu alle Kinetik-Studien mit der Pharmakokinetik des ultrafiltrierbaren Platins beschäftigen. Dieses bindet jedoch zu ca. 75% irreversibel an Erythrozyten und Plasmaproteine, nimmt deren Kinetik an und wird dadurch inaktiv. [134] Die ungebundenen Platinderivate unterliegen einer bi- bzw triphasischen Pharmakokinetik, charakterisiert durch eine schnelle Verteilungsphase und eine langsame Elimination. Während dieser schnellen Verteilungsphase diffundiert dieses ungebundene

Platin rasch ins Gewebe bzw. wird zu gleichen Teilen glomerulär filtriert. [125, 131] Die lange Eliminationsphase, die wahrscheinlich durch den langsamen Abbau von Platin-Aminosäure-Konjugaten entsteht, führt zu einer terminalen Halbwertszeit des ungebundenen Platins von 252 - 273 Stunden. [131] Da die Elimination zu 95% über die Niere erfolgt, weisen Patienten mit Niereninsuffizienz eine verzögerte Ausscheidung auf, bislang gab es aber keine Anzeichen für eine erhöhte Toxizität. [135]

Laut Austria-Codex gelten nach mehrfacher Oxaliplatingabe von 85 mg/m^2 alle 2 Wochen folgende pharmakokinetischen Parameter: $C_{\max}$ liegt bei 0.9 µg/ml , $AUC_{0-\infty}$ bei $4.7 \text{ µg} \cdot \text{h/ml}$, V_d bei 440 l und Cl bei 17.4 l/h . [121]

1.5.5 Pharmakodynamik

Der Wirkmechanismus von Oxaliplatin ist noch nicht restlos geklärt. Fest steht aber, dass die durch Biotransformation entstehenden Aquakomplexe an die Basen der DNA binden und Quervernetzungen innerhalb eines Stranges (Intra-Strang-Verbindungen) sowie zwischen komplementären DNA-Strängen (Inter-Strang-Verbindungen) ausbilden. Der eigentliche zytotoxische Schaden beruht auf Platin-DNA-Addukten innerhalb eines DNA Stranges, die entweder zwischen zwei benachbarten oder dicht beieinanderliegenden Guanin-Basen sowie seltener zwischen benachbartem Adenin und Guanin entstehen. Diese Platin-DNA-Addukte verhindern sowohl die DNA-Transkription als auch die DNA-Replikation und führen in weiterer Folge zur Apoptose der Zelle. Oxaliplatin kann aber auch über die Addukte eines Stranges hinaus Verbindungen zwischen DNA-Strängen oder auch zwischen DNA und Proteinen induzieren. [136, 137]

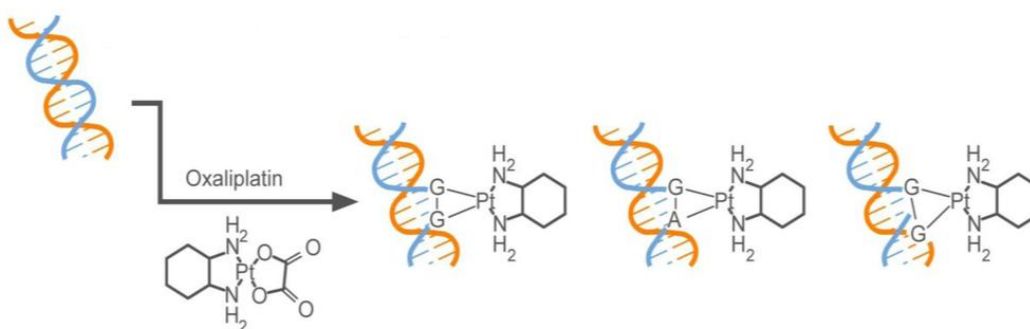


Abbildung 12: Schematische Darstellung der DNA -Platinaddukte des Oxaliplatins [138]

2 Rationale

Mehrere Studien dokumentieren die Möglichkeiten und die Wirksamkeit einer Behandlung von Dickdarmkrebs mit der Dreifachkombination von Capecitabin, Oxaliplatin und Cetuximab. [139, 140] Neuere Daten, die bei der sogenannten COIN Phase III Studie gewonnen wurden, zeigen jedoch, dass eine zusätzliche Gabe von Cetuximab zu der Kombinationstherapie Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine (XELOX oder auch FOLFOX) keinen Nutzen in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben oder auch das Gesamtüberleben hat. [141] Die Interpretation dieser Daten ist jedoch schwierig, da es große Dosisunterschiede in den zwei Gruppen gab. [142] Diese eindeutigen Dosisabweichungen und dazu führenden Behandlungsverspätungen, bedingt durch starke Toxizität, könnten die schlechteren Werte der XELOX bzw. FOLFOX plus Cetuximab Gruppe erklären.

Hinzukommend liegen bei den oben genannten Untersuchungen keine pharmakokinetischen Daten vor, die für die Klärung der Toxizität entscheidend sein könnten. Deswegen soll überprüft werden, ob es zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Capecitabin und Cetuximab und zwischen Capecitabin, Cetuximab und Oxaliplatin kommt.

Ziel dieser pharmakokinetischen Studie ist es, einen möglichen Einfluss des monoklonalen Antikörpers Cetuximab auf die Plasmakonzentration und metabolische Aktivierung von Capecitabin, auch wenn es gemeinsam mit Oxaliplatin gegeben wird, zu untersuchen und die Ergebnisse statistisch miteinander zu vergleichen. Im Mittelpunkt dieser Dissertation stehen daher folgende Aufgaben:

- Abklärung einer möglichen Modulation von Cetuximab auf die metabolische Aktivierung von Capecitabin.
- Beurteilung einer möglichen Modulation von Cetuximab auf die metabolische Aktivierung von Capecitabin, wenn es begleitend mit Oxaliplatin verabreicht wird.

3 Experimenteller Teil

3.1 Studiendesign

Bei der CAPECET Studie unter der Leitung der Arbeitsgemeinschaft medikamentöser Tumorthherapie handelt es sich um eine multizentrische Phase III pharmakokinetik Untersuchung von 24 Patienten mit metastasierendem K-RAS wild-Typ Dickdarmkrebs (EudraCT Nummer: 2011-002921-23).

3.1.1 Medizinische Zentren

Die Rekrutierung der Patienten erfolgt sowohl in der 3. Medizinischen Abteilung für Onkologie und Hämatologie, Ludwig Boltzmann Institut für angewandte Krebsforschung des Kaiser-Franz-Josef-Spitals in Wien als auch durch die Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Onkologie der Medizinische Universität Wien.

3.1.2 Verabreichungsschema und Arzneistoffdosierung

Tabelle 1: Studiendesign

Tabelle 1: Studiendesign									
	Zyklus 1			Zyklus 2			Zyklus 3		
Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9
A n= 12	CCB			CCB			CCB		
			CTX						
								OxPt	
B n= 12	CCB			CCB			CCB		
	CTX							CTX	
								OxPt	

Die Studie gliedert sich in 3 Zyklen von jeweils 3 Wochen. Insgesamt bekommen die Teilnehmer 9 Wochen lang Capecitabin, Cetuximab und Oxaliplatin, ab der zehnten Woche scheiden die Patienten aus der Studie aus und es folgt die Standardtherapie von XELOX und Cetuximab für ein weiteres halbes Jahr.

Die Patienten werden randomisiert in 2 Gruppen eingeteilt: Arm A und Arm B

Studienteilnehmer der Arm A erhalten Capecitabin in den Wochen 1, 2, 4, 5, 7 und 8, Cetuximab in den Wochen 3 bis inklusive 9 und Oxaliplatin nur in der Woche 7.

Studienteilnehmer der Arm B erhalten Capecitabin in den Wochen 1, 2, 4, 5, 7 und 8, Cetuximab in den Wochen 1, 8 und 9 und Oxaliplatin nur in der Woche 7.

Dosierung:

- Capecitabin: 1000 mg/m² Körperoberfläche, zweimal täglich für 2 Wochen, 60 Minuten nach einer Mahlzeit, peroral
- Cetuximab: zu Beginn 400 mg/m² Körperoberfläche, anschließend wöchentlich 250 mg/m² Körperoberfläche, intravenös
- Oxaliplatin: 130 mg/m² Körperoberfläche, intravenös

3.1.3 Blutabnahme und Transport

Den Probanden wird 5 ml Blut aus der Kubitalvene entnommen, anschließend wird das so gewonnene Vollblut in heparinisierte Tubes überführt und bei 2500 U/min für 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstandes der Plasmaproben wird in zwei Eppendorf Gefäße zu je 1ml pipettiert und sogleich bei – 80 °C eingefroren. Auch der Transport an unser Department erfolgt auf Trockeneis.

Die Blutabnahme erfolgt jeweils am Beginn des neuen Zyklus (Wochen 1, 4 und 7) am Tag 1 und am Tag 5. Die genauen Blutabnahmezeitpunkte sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Blutabnahmezeitpunkte

Zyklus 1 (Woche 1)		Zyklus 2 (Woche 4)		Zyklus 3 (Woche 7)	
Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5
0 min.	0 min.	0 min.	0 min.	0 min.	0 min.
30 min.	30 min.	30 min.	30 min.	30 min.	30 min.
60 min.	60 min.	60 min.	60 min.	60 min.	60 min.
120 min.	120 min.	120 min.	120 min.	120 min.	120 min.
150 min.		150 min.		150 min.	
180 min.		180 min.		180 min.	
240 min.		240 min.		240 min.	
300 min.		300 min.		300 min.	
360 min.		360 min.		360 min.	

Der Transport von dem jeweiligen Krankenhaus ins analytische Labor erfolgt mittels Trockeneis, auf dem beiliegenden Transportprotokoll muss Datum, Uhrzeit und Unterschrift des Übernehmers aufgezeichnet werden. Auch in unserem Department werden die Proben sofort wieder bei -80 °C gelagert.

3.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Die teilnehmenden Patienten müssen folgende Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:

- Schriftliche Einwilligungserklärung
- Männlich oder weiblich, über 18 Jahre
- Diagnostizierter, histologisch bestätigter und metastasierender K-RAS Wildtyp Dickdarmkrebs
- Keine frühere Chemotherapie
- Geeignet für eine Therapie mit Capecitabin, Cetuximab und Oxaliplatin
- Entsprechende Leber-, Nieren- und Knochenmarksfunktion

Patienten dürfen nicht rekrutiert werden, wenn einer oder mehrere der folgenden Punkte zutreffen:

- Vorhandensein von Gehirnmetastasen
- Herzinsuffizienz in den Stadien 3 oder 4 nach der NYHA- Klassifikation
- Eine bestehende Schwangerschaft
- Drogen oder Alkoholabusus
- Eine bestehende Hormontherapie
- Eine bekannte Allergie bzw. Unverträglichkeit gegen die Studienmedikation

Die Teilnahme eines Patienten an der Studie bzw. die Therapie wird abgebrochen wenn:

- Der Patient seine Einwilligung zurückzieht
- Der Arzt es für den Patienten als besser empfindet die Therapie abubrechen
- Es zu einer Tumorresektion während der Studienteilnahme kommt
- Toxizität auftritt
- Der Patient nicht erlaubte Begleitmedikation einnimmt
- Eine Schwangerschaft eintritt

3.2 Analytik

3.2.1 Festphasenextraktion

Die Festphasenextraktion ist eine häufig verwendete Methode um bei flüssigen Vielkomponentengemischen Begleitsubstanzen, die bei der nachfolgenden Quantifizierung stören können, abzutrennen. Die dafür verwendeten Kartuschen enthalten ein Sorbens, das zuerst mit einem geeigneten Lösungsmittels vorkonditioniert wird. Nachfolgend wird die Probe aufgebracht, während die störenden Komponenten durch Waschen abgetrennt werden, bleibt der gewünschte Analyt durch seine Affinität zur Festphase haften. Mit dem geeigneten Fließmittel kann dieser nachfolgend eluiert werden. [143]

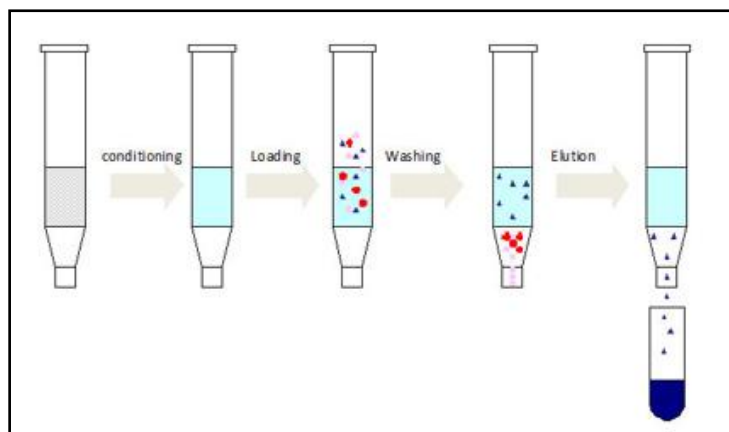


Abbildung 13: Prinzip der Festphasenextraktion [144]

3.2.2 Hochleistungs- Flüssigkeitschromatographie

Die High performance liquid chromatography (HPLC) ist ein chromatographisches Trennverfahren. Die zu analysierende Substanz wird gemeinsam mit einem Laufmittel, auch mobilen Phase genannt, durch eine Trennsäule gepumpt, in der sich die stationäre Phase befindet. Dabei kommt es zu unterschiedlich starken Wechselwirkungen der einzelnen Komponenten mit der stationären Phase, wodurch sie mehr oder weniger stark an dieser haften und aus diesem Grund durch das Fließmittel verspätet eluiert werden. Unter Retentionszeit versteht man dabei jene Zeit, die ein Analyt für das Passieren der Trennsäule benötigt.

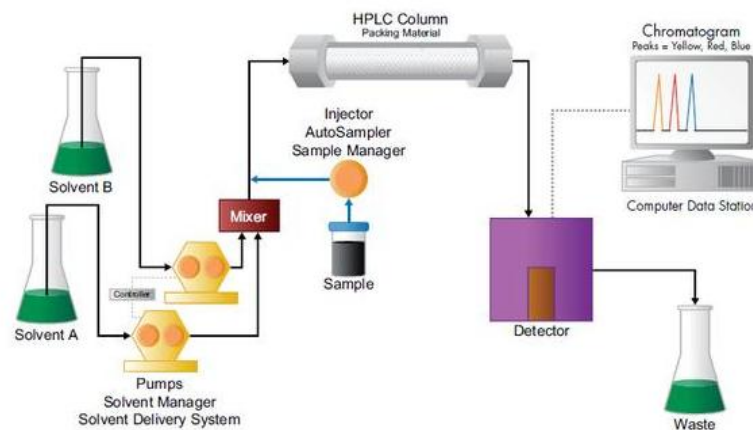


Abbildung 14: Schematischer Aufbau einer HPLC Anlage [148]

Die sogenannte Reversed Phase HPLC ist die in der Praxis am häufigsten verwendete Methode. Hier wird eine unpolare stationäre Phase verwendet, dabei handelt es sich meist um modifiziertes Kieselgel, das auch bei hohem Druck mechanisch stabil bleibt. Die mobile Phase ist hingegen polar, hier werden vorzugsweise Mischungen aus Wasser oder Puffer und Acetonitril oder Methanol verwendet. Bei isokratischen Trennungen wird die Zusammensetzung der mobilen Phase während der ganzen Analysezeit nicht verändert, bei Gradiententrennungen kommt es zu einer Polaritätsänderung des Fließmittelgemisches während der Laufzeit. [143, 145, 146, 147]

3.3 Laborausstattung



Abbildung 15: VWR® HITACHI Chromaster HPLC-Anlage

Tabelle 3: Daten des HPLC-Systems

VWR® HITACHI Chromaster HPLC-System		
	CCB: isokratisch	DFCR/DFUR: Gradient
Vorsäule	LiChroCART®4-4 LiChrospher® 100 RP-18	LiChroCART®4-4 LiChrospher® 100 RP-18
Trennsäule	EcoCART® 125-3 LiChrospher® 100 RP-18e Merck KGaA	Discovery® RP Amide C16 (15 cm x 4.6 mm, 5µm) SUPELCO® Analytical
Pumpe	Chromaster 5110	
Auto Sampler	Chromaster 5210	
Säulenofen	Chromaster 5310	
UV Detektor	Chromaster 5410	
Entgaser	Model 2003 VWR	
Software	Chromaster HPLC System Manager	
Säulentemperatur	36°C	
Flussrate	0.8 ml/min	
Injektionsvolumen	10 µl	30 µl
Analysezeit	10 min	30 min
Wellenlänge	240 nm	280 nm
Druck	55-60 bar	55-60 bar
Retentionszeiten	5.8 min	5'-DFCR 5.6 min 5'-DFUR 5.9 min
Eluenten	Aqua bidest./ MeOH (50/50 %, v/v)	Ammonacetat/MeOH(90/10 %, v/v) Ammonacetat/MeOH(10/90 %, v/v)

Tabelle 4: Materialien und Geräte

Materialien und Geräte	Bezeichnung	Hersteller
Heizblock	DRI-BLOCK®DB 2A	Techne
Analysenwaage	Sartorius handy H110	Sartorius Mechatronics Austria GmbH
Kartuschen	Oasis®HLB 1cc, 30 mg sorbent 30 µm particle size	Waters Corporation
Magnetrührer	MR 3001 K	Heidolph Instruments GmbH & Co. KG
Mikropipetten	Eppendorf Research: 2-20µl 100-1000 µl	Eppendorf AG
Pipettenspitzen	Universal: gelb 2-200 µl blau 50-1000 µl	VWR®International
Vortexer	Star Lab Vortex Mixer	VELP®Scientifica
Vakuumkammer	Vakuum-Festphasen-Extraktionseinheit	ALLTECH
Zentrifuge klein	Galaxy 16DH	VWR®International
Zentrifuge groß	Labofuge 400 FUNCTION Line	Heraeus Instruments GmbH
Vials	2-SV (A)	Chromacol®
Ultraschallbad	BANDELIN SONOREX RK 510	BANDELIN electronic GmbH & Co. KG
Tiefkühlschrank	Forma 900 Series	Forma Scientific

Tabelle 5: Verwendete Reagentien und Chemikalien

Reagentien und Chemikalien	Hersteller
Capecitabin MRS (Xeloda)	Roche Austria GmbH
DFCR	AK Scientific Inc., California, USA
DFUR	TCI Europe, Eschborn, Deutschland
Ammonacetat	ALDRICH®Chemie
Aqua bidestillata	Department für Pharmakognosie Universität Wien
Acetonitril	Merck KGaA
Methanol	Merck KGaA
Leer-Plasma	Rotes Kreuz, Wien
Reagentienmischungen	
Aqua bidest./ MeOH (50/50 %, v/v)	
Aqua bidest./ MeOH (80/20 %, v/v)	
Aqua bidest./ MeOH (20/80 %, v/v)	
Aqua bidest./ MeOH (95/5 %, v/v)	
Ammonacetat in Aqua bidest./ MeOH (90/90 %, v/v)	
Ammonacetat in Aqua bidest./ MeOH (10/90 %, v/v)	

3.4 Probenanalytik

Da die chemischen Eigenschaften des Prodrugs CCB erheblich von jenen seiner Metaboliten 5'-DFCR und 5'-DFUR abweichen, wurden an unserem Department nicht nur zwei separate Extraktionsverfahren, sondern auch zwei unterschiedliche reversed-phase HPLC Analysensysteme für die Quantifizierung der einzelnen Komponenten im Plasma entwickelt. Diese validierten Methoden wurden bereits publiziert und liefern die Basis für die Quantifizierung von Capecitabin, 5'-DFCR und 5'-DFUR aus den Plasmaproben der Studienteilnehmer. [149, 150]

Methode für die Bestimmung von CCB:

Vorsäule: RP-18

Trennsäule: Rp-18

Eluent: Wasser- Methanol, 50%+ 50%, isogatisch

Flußrate: 0.8ml/min 36°C

Injektionsvolumen: 10 µl

Wellenlänge: 240nm

Methode für die Bestimmung von 5'-DFCR und 5'-DFUR:

Vorsäule: Rp-18

Trennsäule: Rp-Amid C16

Eluent: Eluent A= Ammonacetat- Methanol, 90%+ 10%, v/v

Eluent B= Ammonacetat- Methanol, 10%+ 90%, v/v es wird ein Gradient benutzt.

Flußrate: 0,8 ml/min, 36°C

Injektionsvolumen: 30 µl

Wellenlänge: 280nm

In der Literatur findet man bereits Methoden für die Quantifizierung aller drei Substanzen in einem Assay, jedoch sind bei diesen Verfahren die Empfindlichkeit und auch die Wiederfindungsrate geringer und dadurch können auch die folgenden pharmakokinetischen Berechnungen verfälscht werden. [151, 152]

Um eine exakte Interpretation der Studienergebnisse zu gewährleisten, bedarf es selektiven und sensitiven Analysemethoden, die zuverlässige, präzise und reproduzierbare

Messergebnisse liefern und gegebenenfalls niedrige Arzneistoffkonzentrationen quantifizieren können. Um dies sicherzustellen, wurden beide Analysemethoden zusätzlich auf der für diese Studie verwendeten HPLC-Anlage hinsichtlich Selektivität, Reproduzierbarkeit, Empfindlichkeit, Wiederfindung und Robustheit validiert.

3.4.1 Quantifizierung von Capecitabin

Die tiefgekühlten Patientenproben wurden bei 37 °C aufgetaut und anschließend bei 5000 U/min für 3.5 Minuten zentrifugiert. Danach wurde die Festphasenextraktion der Plasmaproben wie folgt durchgeführt:

- Aktivierung der Kunststoffkartuschen mit 1 ml Methanol
- Vorkonditionierung mit 1 ml Aqua bidest.
- Auftragen von 1 ml Probe
- Waschen mit 1 ml Waschflüssigkeit Aqua bidest./ Methanol (95/5 %, v/v)
- Elution von CCB durch Zentrifugation mit 1 ml Methanol bei 1000 U/m für 3 Minuten

Die Eluate wurden in Autosampler Vials übergeführt, verschlossen und in den Sample Table der HPLC Anlage gestellt. Nach der darauffolgenden HPLC-Analyse der Proben wurden die Peakflächen integriert und mithilfe der Eichgeraden der Gehalt von CCB bestimmt.

3.4.2 Quantifizierung der Metaboliten

Die Bestimmung von 5'-DFCR und 5'-DFUR erfolgte in gleicher Weise wie die Festphasenextraktion von CCB, allerdings wurde ein Schritt leicht abgeändert:

- Aktivierung der Kunststoffkartuschen mit 1 ml Methanol
- Vorkonditionierung mit 1 ml Aqua bidest.
- Auftragen von 1 ml Probe
- Waschen mit 1 ml Waschflüssigkeit Aqua bidest./ Methanol (95/5 %, v/v) und Elution der Metaboliten durch Zentrifugation bei 1000 U/min für 3 Minuten

3.4.3 Eichgeraden

Mit Hilfe der externen Standardmethode wurde die Konzentration der analysierten Komponenten berechnet. Dazu wurden sowohl für CCB als auch für seine Metaboliten Kalibrationsgeraden in dem Bereich der zu erwarteten Plasmakonzentrationen erstellt, die einen linearen Zusammenhang zwischen Peakfläche und Konzentration bilden. Man verwendet dazu die Formel $y = kx + d$, wobei die Variable y die Peakfläche beschreibt, k (= slope) für die Steigung der Gerade steht, die Variable x die Konzentration und d den Abschnitt auf der y -Achse beschreibt. Mittels Eichgeraden kann man nun durch Umwandlung der oben genannten Formel in $x = y/k$ die exakte Konzentration der gewünschten Komponenten bestimmen.

Eichgerade von Capecitabin

Für die Stammlösung wurde CCB, das in Form eines Pulvers vorlag, eingewogen und in so viel Aqua bidestillata gelöst, dass eine Konzentration von 1 mg/ml entstand. Anschließend wurden aus dieser Lösung 20 µl entnommen und zu 1980 ml Leer-Plasma hinzugefügt, woraus sich eine Konzentration von 10 µg/ml ergab. Ausgehend von dieser

Anfangskonzentration entstand eine Verdünnungsreihe über einen Bereich von 5.0 µg/ml, 2.5 µg/ml, 1.25µg/ml, 0.625µg/ml, 0.312 µg/ml, 0.156 µg/ml.

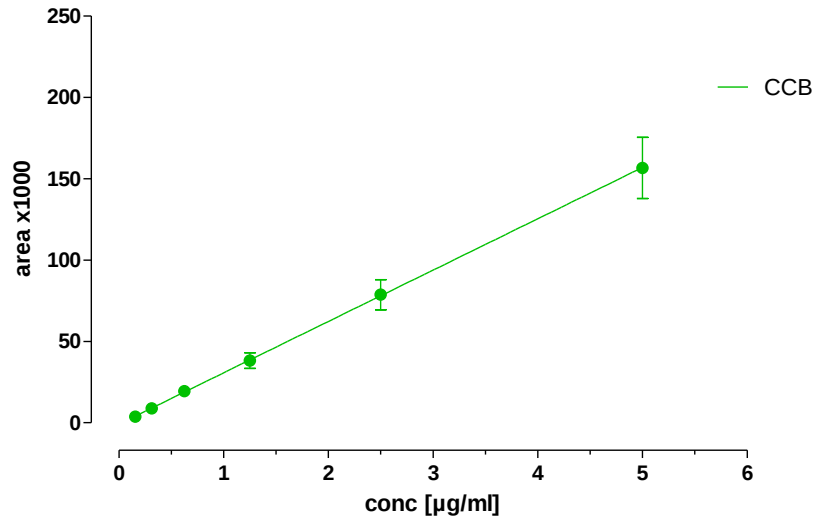


Abbildung 16: Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (SD) der Eichgeraden von CCB

Tabelle 6: Statistische Parameter der Eichgerade von CCB

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
1/slope	0.03168
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
Sy.x	0.5149
Is slope significantly non-zero?	
F	64544
DFn, DFd	1.000, 4.000
P value	< 0.0001
Deviation from zero?	Significant
Data	
Number of X values	6
Maximum number of Y replicates	1
Total number of values	6
Number of missing values	0
Equation	
$Y = 31.56 \cdot X - 0.8449$	

Eichgerade der Metaboliten

Für die Stammlösung wurden 5'-DFCR und 5'-DFUR, welche ebenfalls in Pulverform vorlagen, getrennt voneinander eingewogen und mit soviel Aqua bidestillata gelöst, dass eine Konzentration von 1 mg/ml resultierte. Je 20 µl dieser beiden Lösungen wurden zu 1960 µl Leer-Plasma hinzugefügt, woraus sich eine Konzentration von 10 µg/ml 5'-DFCR und 10 µg/ml 5'-DFUR ergab. Ausgehend von dieser stock solution entstand nun wie bei der Eichgerade von CCB eine Verdünnungsreihe über einen Bereich von 5.0 µg/ml, 2.5 µg/ml, 1.25 µg/ml, 0.625 µg/ml, 0.312 µg/ml, 0.156 µg/ml.

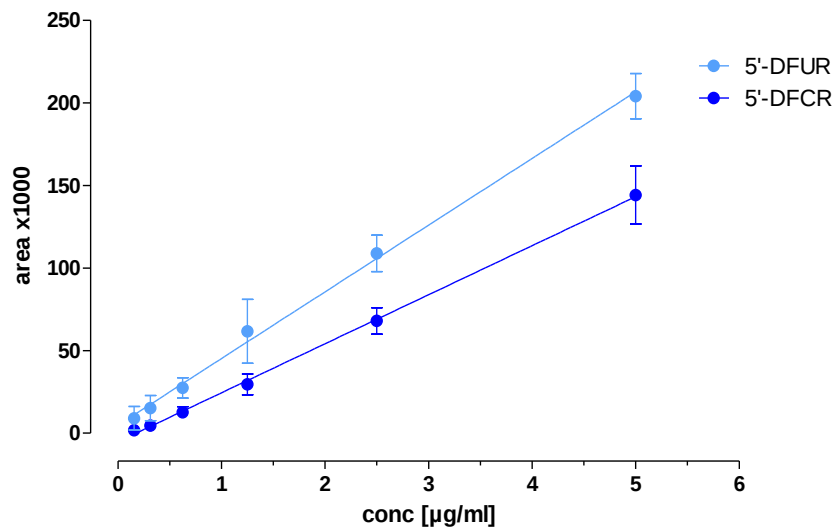


Abbildung 17: Mittelwerte $\pm$ SD der Eichgeraden von 5'-DFCR und 5'-DFUR

Tabelle 7: Statistische Parameter der Eichgerade von 5'-DFCR und 5'-DFUR

	5'-DFCR	5'-DFUR
Best-fit values		
Slope	29.70 ± 0.4447	40.40 ± 1.038
Y-intercept when X=0.0	-5.243 ± 1.048	4.803 ± 2.446
X-intercept when Y=0.0	0.1765	-0,1189
1/slope	0.03367	0.02475
95% Confidence Intervals		
Slope	28.46 to 30.93	37.52 to 43.28
Y-intercept when X=0.0	-8.152 to -2.333	-1.987 to 11.59
X-intercept when Y=0.0	0.08088 to 0.2671	-0.3026 to 0.04687
Goodness of Fit		
r ²	0,9991	0,9974
Sy.x	1,843	4,301
Is slope significantly non-zero?		
F	4460	1515
DFn, DFd	1.000, 4.000	1.000, 4.000
P value	< 0.0001	< 0.0001
Deviation from zero?	Significant	Significant
Data		
Number of X values	6	6
Maximum number of Y replicates	1	1
Total number of values	6	6
Number of missing values	0	0
Equation		
	Y = 29.70*X - 5.243	Y = 40.40*X + 4.803

3.5 Berechnungen

3.5.1 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik befasst sich mit den Konzentrationsveränderungen von Arzneistoffen im Organismus in Abhängigkeit von der Zeit. Sie beschreibt die Gesamtheit aller Prozesse denen ein Arzneistoff im Körper unterliegt, auch LADME Prozess genannt:

- Liberation – Freisetzung
- Absorption – Aufnahme in die Blutbahn
- Distribution – Verteilung im Organismus

- **Metabolism – Verstoffwechselung**
- **Excretion – Ausscheidung [153]**

Durch mathematische Formeln und Gleichungen können diese Prozesse, die ein Arzneistoff in vivo durchläuft, dargestellt werden und daraus pharmakokinetische Kenngrößen berechnet werden. Pharmakokinetische Modelle repräsentieren dabei aber nicht die tatsächlich von statten gehenden LADME-Prozesse, sondern sie beschreiben eine mathematische Beziehung, die die Konzentrations-Zeit-Verläufe in dem zu untersuchenden System wiedergibt. Diese Modelle unterteilen den Organismus stark vereinfacht in einzelne Verteilungsräume, auch Kompartimente genannt, in denen der Arzneistoff sich spontan und homogen verteilt. Bei diesen Modellen basieren die Kompartimente in den meisten Fällen nicht auf physiologischen Korrelaten, es handelt sich um operationale Größen. [154, 155]

Non-Kompartiment-Analyse (NCA)

Hierbei handelt es sich um die einfachste mathematische Form, pharmakokinetische Kenngrößen modellunabhängig zu berechnen. Diese Datenanalyse beschreibt die pharmakokinetischen Eigenschaften eines Arzneistoffes ohne Annahme von Kompartimenten. Für die Durchführung dieser Methode ist jedoch eine lineare Pharmakokinetik der Substanz Grundvoraussetzung. [155]

Ein-Kompartiment-Modell (1CA)

Das Ein-Kompartiment-Modell ist das häufigste pharmakokinetische Modell. Der Organismus wird hierbei als ein System angesehen, in dem sich ein Arzneistoff nach Applikation sofort in dem ihm zugänglichen Verteilungsraum verteilt. Konzentrationsänderungen treten in allen Räumen in demselben Ausmaß und derselben

Geschwindigkeit auf. Für die Elimination des Pharmakons kann eine Kinetik erster Ordnung angenommen werden. [155]

Zwei- oder Mehr-Kompartiment-Modell

Bei dem Zwei- oder Mehrkompartiment-Modell erfolgt die Verteilung des Arzneistoffes in die für ihn zugänglichen Verteilungsräume mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. Dabei unterscheidet man das zentrale Kompartiment, das in unmittelbarem Gleichgewicht mit dem Plasma steht und das periphere Kompartiment, bei dem es etwas Zeit benötigt, bis es nach Arzneistoffapplikation mit dem zentralen Kompartiment im Gleichgewicht steht. [154, 156]

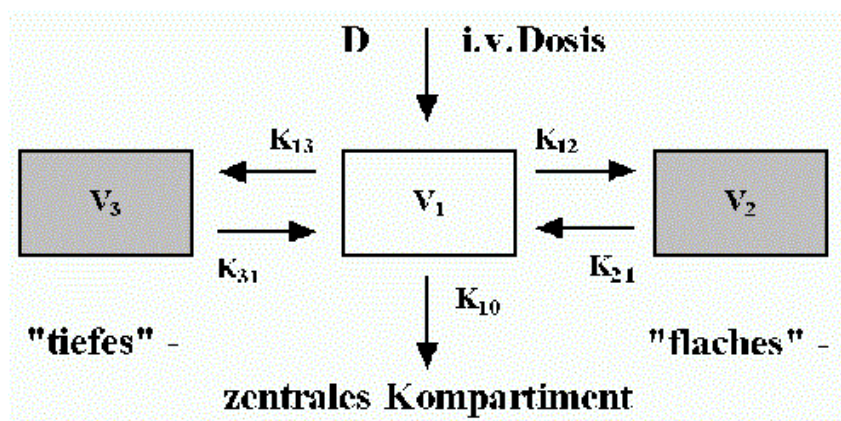


Abbildung 18: Schematische Darstellung des Mehrkompartiment-Modell [157]

Folgende Parameter wurden im Rahmen dieser Arbeit mittels Non-compartmental Analyse mit dem Programm Phoenix WinNonlin[®] 6.1 für CCB berechnet:

- $C_{\max}$ Maximale beobachtete Plasmakonzentration [$\mu\text{g/ml}$]
- $T_{\max}$ Zeitpunkt der maximal beobachteten Plasmakonzentration [min]
- C_{last} Letzte messbare Plasmakonzentration [$\mu\text{g/ml}$]
- T_{last} Zeitpunkt der letzten messbaren Plasmakonzentration [min]

- AUC_{last} Fläche unter der Kurve (Area under the curve) vom Zeitpunkt Null bis zur letzten messbaren Plasmakonzentration [$\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$]
- AUC_{0-120} Fläche unter der Kurve vom Zeitpunkt Null bis zur Minute 120 [$\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$]
- AUC_{inf} Fläche unter der Kurve vom Zeitpunkt Null extrapoliert gegen Unendlich [$\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$]
- MRT_{last} Mittlere Verweildauer (Mean residence time) vom Zeitpunkt der Gabe des Arzneimittels bis T_{last} [min]
- λ_z terminale Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung [$1/\text{min}$]
- $t_{1/2} \lambda_z$ Eliminationshalbwertszeit [min]
- V_z Verteilungsvolumen basierend auf der terminalen Eliminationsphase [l]
- Cl_{tot} Gesamtkörperclearance bei extravaskulärer Gabe [l/h]

Da 5'-DFCR und 5'-DFUR erst im Körper gebildet werden und somit keine exakte Dosis vorliegt, konnten hier V_z und Cl nicht bestimmt werden.

Für den Tag 5 wurden aufgrund der kurzen Abnahmezeitpunkte von 0 bis 120 Minuten jeweils nur C_{max} , T_{max} , C_{last} , T_{last} und AUC_{0-120} bestimmt.

Bei der Ein-Kompartiment-Analyse wurden zusätzlich folgende Parameter mit dem Programm Phoenix WinNonlin[®] 6.1 für CCB berechnet:

- $t_{1/2 \text{ in}}$ [min]
- $t_{1/2 \text{ el}}$ [min]

3.5.2 Metabolische Aktivierung

Entscheidend für die Wirkung von CCB ist die Bildung seiner Metaboliten 5'-DFCR und 5'-DFUR und anschließend die Umsetzung in die aktive Form 5-FU. Mit Hilfe folgender Formeln lässt sich bestimmen, wie stark CCB metabolisiert wird und wieviel wirksames Prinzip entsteht. R steht dabei für die „apparent formation rate“.

$$R_{hCES} = AUC_{DFCR} / AUC_{CCB}$$

$$R_{CytDA} = AUC_{DFUR} / AUC_{DFCR}$$

Die humane Carboxylesterase (hCES) spaltet CCB in 5'-DFCR und die Cytidindesaminase (CytDA) wandelt 5'-DFCR wiederum in 5'-DFUR um. Die Berechnung des Bildungskoeffizienten R erfolgt durch Division der AUC der Metaboliten durch die AUC seines Vorläufers. R drückt also aus wieviel 5'-DFCR bzw 5'-DFUR entstanden ist, umso höher dieser Wert, desto mehr aktiver Wirkstoff wird gebildet. [158] Da bei dieser Studie den Teilnehmern am Tag 5 nur Blutproben bis Minute 120 abgenommen wurden, haben wir für die Berechnungen die AUC_{0-120} verwendet, um Tag 1 und Tag 5 gegenüberstellen zu können.

3.5.3 Statistik

Die statistische Auswertung der gemessenen Plasmakonzentrationen und der berechneten pharmakokinetischen Kenngrößen erfolgte durch die Software GraphPad Prism® 6.0.

Folgende Parameter wurden bei der deskriptiven Statistik ermittelt:

- Stichprobenumfang [N]: Anzahl der Patienten
- Arithmetisches Mittel [$MEAN_A$]: alle Werte addiert, dividiert durch N
- Geometrisches Mittel [$MEAN_G$]: Zahlendurchschnitt für positive reelle Zahlen. Es wird durch Multiplikation aller Werte gebildet, aus dieser Summe wird dann die n-te Wurzel gezogen.
- Median [MED]: Punkt zwischen der unteren und der oberen Hälfte der Verteilung
- Minimum [MIN]: niedrigster Wert
- Maximum [MAX]: höchster Wert
- Standardabweichung [SD]: Quadratwurzel der Varianz. Die Varianz ist die mittlere quadratische Abweichung der Daten vom Mittelwert dividiert durch N
- Standardfehler [SEM]: Standardabweichung dividiert durch die Wurzel des Stichprobenumfanges
- Variationskoeffizient [CV]: Standardabweichung dividiert durch den Mittelwert mal hundert
- Streuung [RANGE]: Differenz zwischen dem größten und dem kleinsten Messwert
- Skewness [SKW]: Schiefe einer Verteilung
- Kurtosis [Rku]: Wölbung, gibt an wie spitz eine Kurve verläuft
- Konfidenzintervall [CI]: prozentuelle Wahrscheinlichkeit innerhalb welcher Grenzen man den Mittelwert einer Population findet

Mögliche statistische Ausreißer wurden durch den Ausreißertest nach Grubbs bzw. durch einen Box-Whiskers-Plot identifiziert und von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen.

Bei folgenden Subsets der Studie wurden die Plasmakonzentration und pharmakokinetischen Parameter verglichen und auf mögliche statistisch signifikante Unterschiede untersucht:

- Arm A w1d1 <> Arm B w1d1 w = Woche
- Arm A w4d1 <> Arm B w4d1 d = Tag
- Arm A w7d1 <> Arm B w7d1
- Arm A w1d1 <> Arm A w4d1 <> Arm A w7d1
- Arm B w1d1 <> Arm B w4d1 <> Arm B w7d1

Zuvor wurde jedoch noch überprüft, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 5 gibt. Wenn diese Fragestellung verneint werden konnte, wurden die Daten für die Berechnung von $C_{\max}$, $T_{\max}$ und AUC_{0-120} zusammengelegt um ein größeres Datenkollektiv zu schaffen.

Mit dem Shapiro-Wilk-Test und dem D'Agostino-Pearson Test wurde auf Normalverteilung getestet, die diagnostische Darstellung erfolgte durch die Erstellung eines Histogramms. Der F-Test und der Bartlett-Test dienten zur Überprüfung der Unterschiede in den Varianzen. Je nach Verbindung, Verteilung und Varianz der Stichproben kamen folgende statistische Testverfahren zur Anwendung:

Statistischer Vergleich von zwei Gruppen

- t-Test: unverbunden, normalverteilt, gleiche Varianzen
- Welch-Test: unverbunden, normalverteilt, ungleiche Varianzen
- Mann-Whitney-U-Test: unverbunden, nicht normalverteilt
- Gepaarter t-Test: verbunden, normalverteilt
- Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: verbunden, nicht normalverteilt

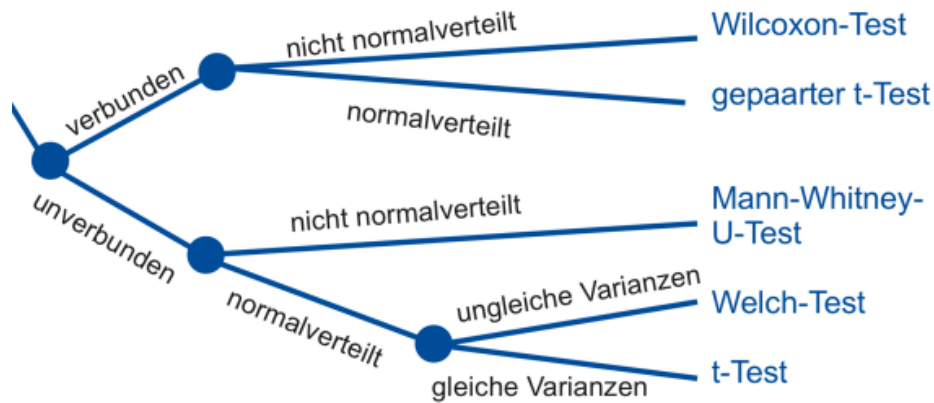


Abbildung 19: Voraussetzungen für den statistischen Vergleich von zwei Gruppen [159]

Statistischer Vergleich von mehr als zwei Gruppen

- Kruskal-Wallis-Test: unverbunden, nicht normalverteilt bzw. normalverteilt aber ungleiche Varianzen
- Friedmann-Test: verbunden, nicht normalverteilt
- Varianzanalyse: verbunden oder unverbunden, normalverteilt

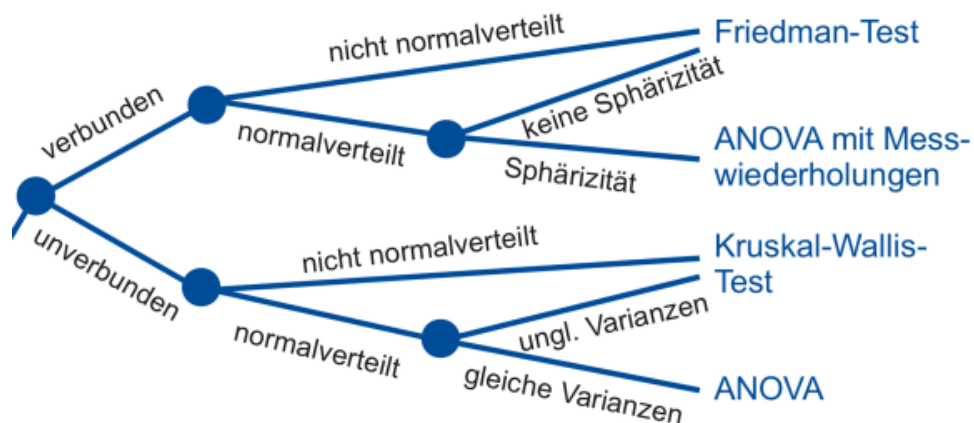


Abbildung 20: Voraussetzungen für den statistischen Vergleich von mehr als zwei Gruppen [160]

Der p-Wert ist das Ergebnis eines Signifikanztests zur Prüfung einer vorher aufgestellten Nullhypothese. Ist der p-Wert kleiner als das vorab gewählte Signifikanzniveau α , dann gilt das Ergebnis als statistisch signifikant. Wir haben die Grenze von α mit 5% festgelegt. Daraus ergibt sich, dass bei einem p-Wert über 0.05 die Nullhypothese nicht abgelehnt

wird, es gibt keinen sichtbaren Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen. Ist der p-Wert jedoch kleiner als 0.05, spricht man von einem statistisch signifikanten Unterschied. [161]

3.5.4 Software

Für die Auswertung der Daten und Erstellung dieser Dissertation wurden folgende Software-Programme verwendet:

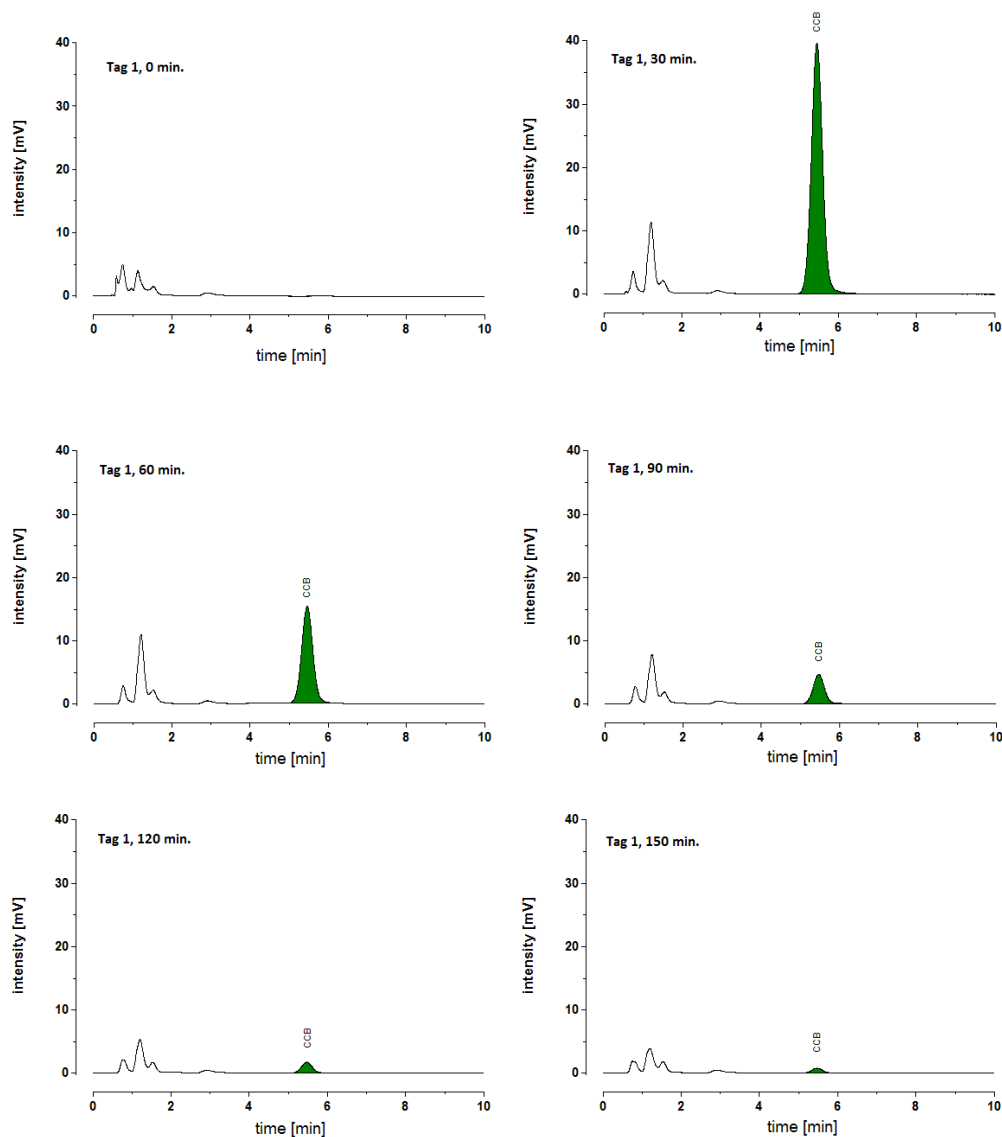
- Microsoft® Office Word 2010
- Microsoft® Office Excel 2010
- Microsoft® Office Paint 2010
- GraphPad Prism® 6.0, GraphPad Software, La Jolla California
- GraphPad® Quickcalcs: Online Scientific Software
- Phoenix WinNonlin® 6.1

4 Ergebnisse

4.1 Zeitlicher Therapieverlauf im Blut

Die nachfolgenden Abbildungen beinhalten Chromatogramme von CCB und seinen Metaboliten am Tag 1, 0- 360 Minuten nach der Tabletteneinnahme und am Tag 5, 0- 120 Minuten nach der Tabletteneinnahme. Für eine bessere Verdeutlichung der Basislinientrennung werden bei 5'-DFCR und 5'-DFUR nur zehn Minuten der normalerweise 30-minütigen Laufzeit dargestellt.

CCB im Verlauf der Therapie



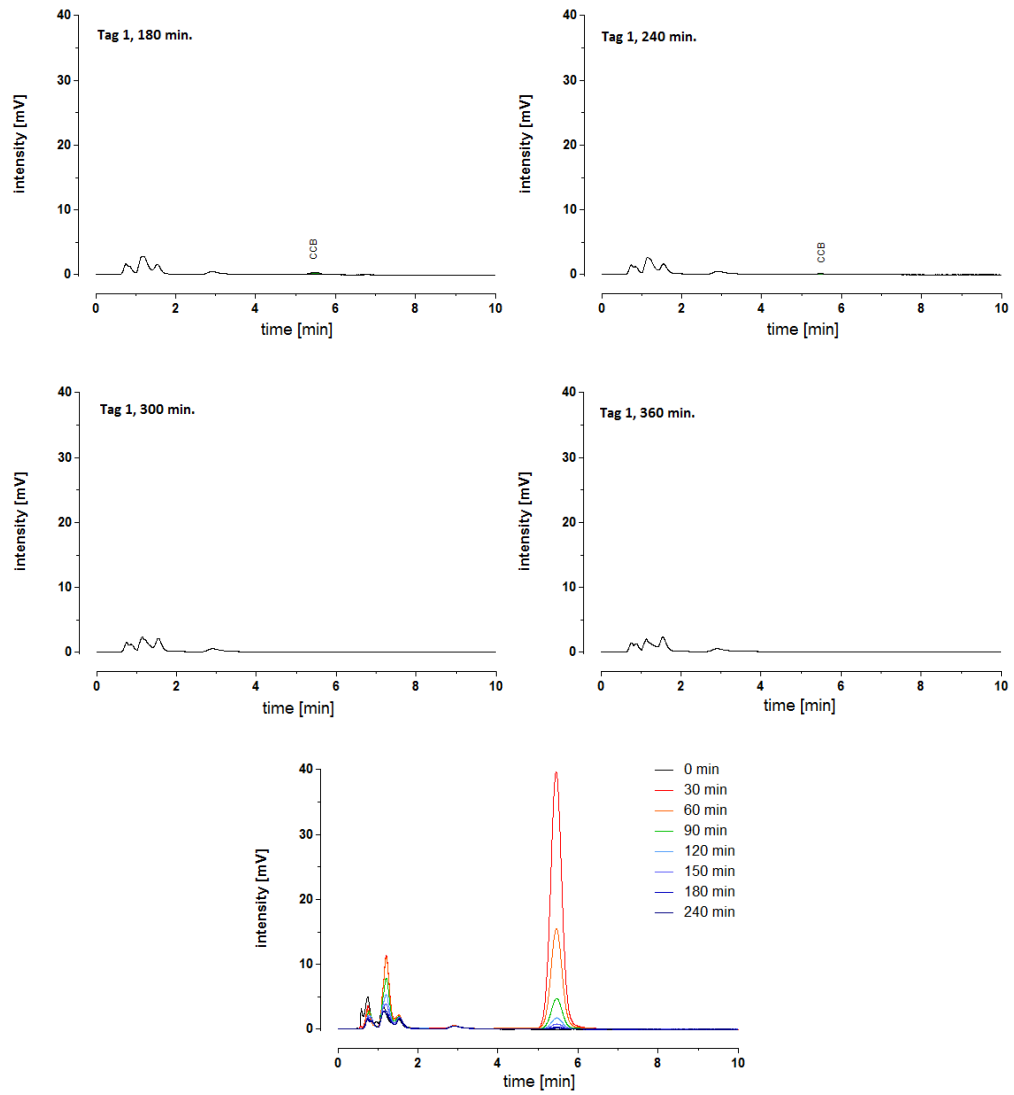
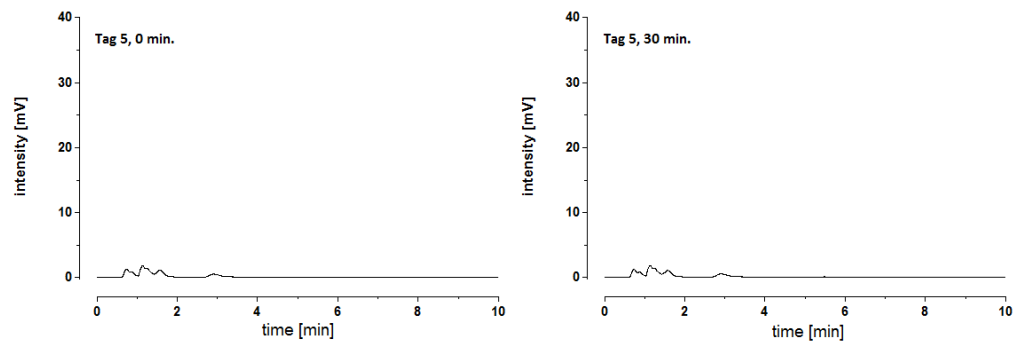


Abbildung 21: Zeitlicher Konzentrationsverlauf von CCB am Tag 1 im Blut



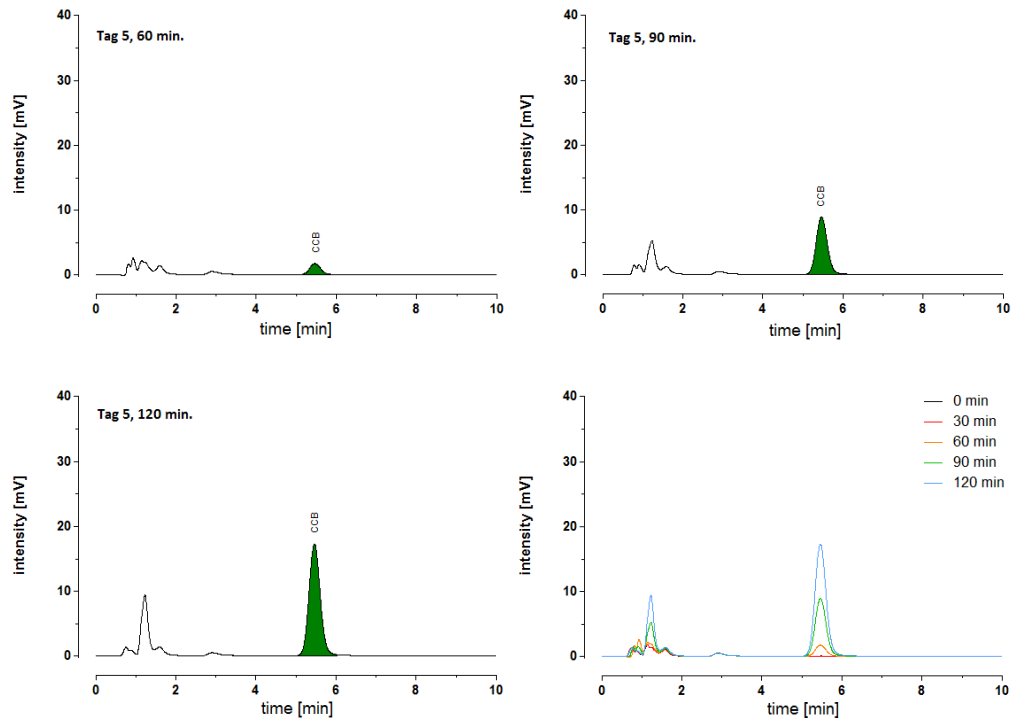
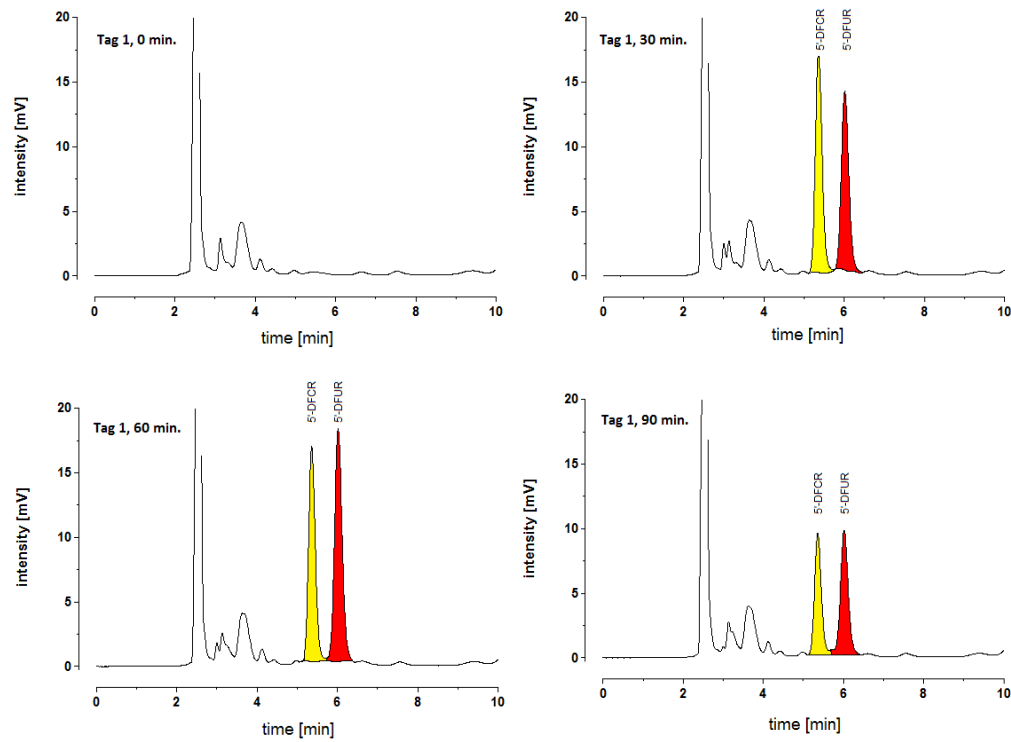


Abbildung 22: Zeitlicher Konzentrationsverlauf von CCB am Tag 5 im Blut

5'-DFCR und 5'-DFUR im Verlauf der Therapie



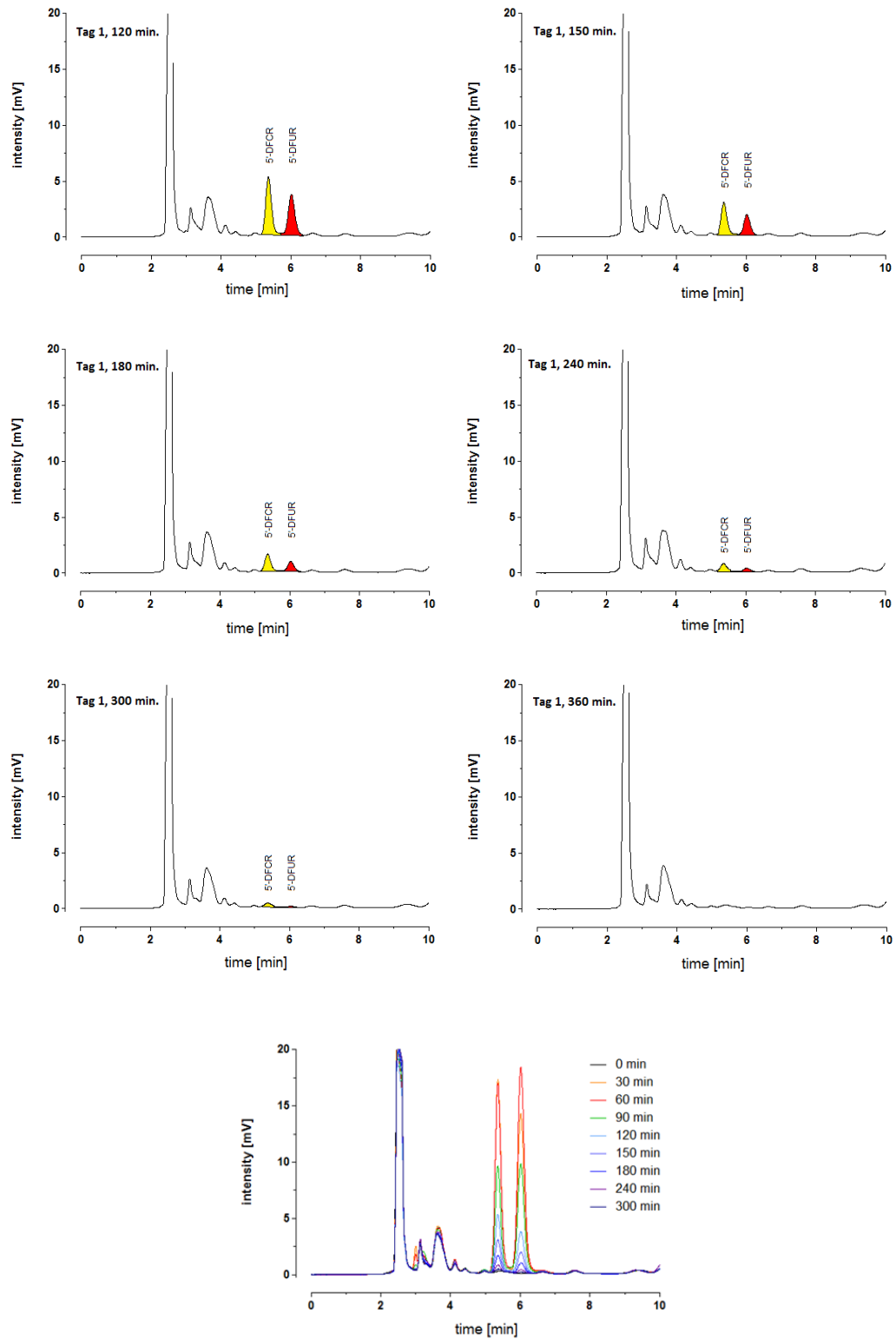


Abbildung 23: Zeitlicher Konzentrationsverlauf der zwei Metaboliten am Tag 1 im Blut

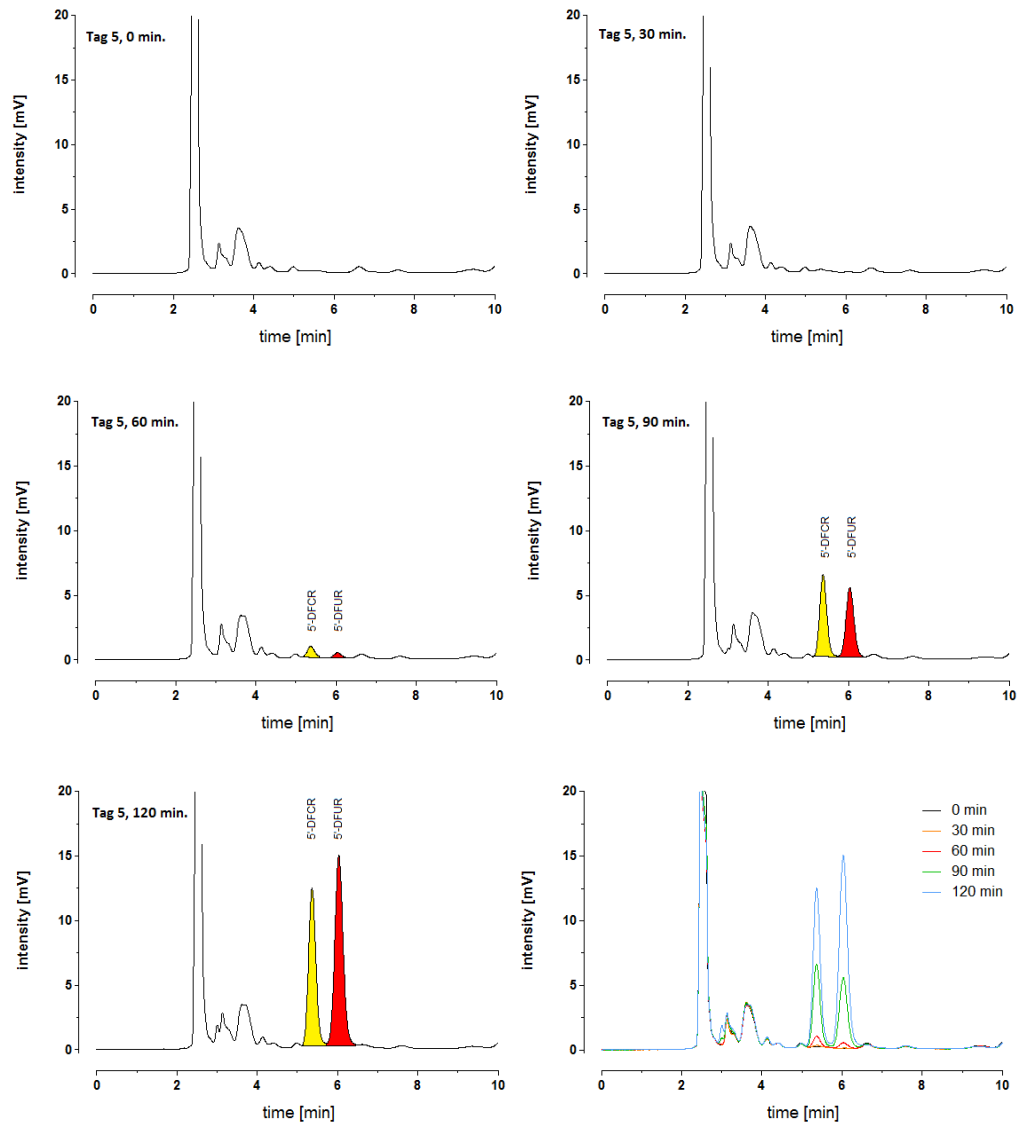


Abbildung 24: Zeitlicher Konzentrationsverlauf der zwei Metaboliten am Tag 5 im Blut

4.2 Patientenkenndaten

4.2.1 Patientencharakteristik

Tabelle 8 und 9 beschreiben die wichtigsten Kenndaten der einzelnen Studienteilnehmer, getrennt nach Arm A und Arm B.

Tabelle 8: Patientencharakteristik Arm A

Arm A							
Pat.	Geschlecht	Alter	Gewicht [Kg]	Größe [cm]	BSA	Einzeldosis CCB [mg]	Gesamtdosis [mg]
1	w	70	58	170	1.67	1670	3340
4	m	69	81	173	1.96	1960	3920
5	m	71	77	173	1.91	1910	3820
8	m	62	73	176	1.89	1890	3780
11	w	68	60	160	1.63	1630	3260
12	w	57	60	160	1.63	1630	3260
16	w	70	62	162	1.66	1660	3320
17	m	64	90	176	2.06	2060	4120
19	m	57	79	176	1.95	1950	3900
23	m	56	76	180	1.96	1960	3920
24	m	71	84	167	1.93	1930	3860
26	w	55	69	165	1.76	1760	3520

Tabelle 9: Patientencharakteristik Arm B

Arm B							
Pat.	Geschlecht	Alter	Gewicht [Kg]	Größe [cm]	BSA	Einzeldosis CCB [mg]	Gesamtdosis [mg]
2	w	71	72	164	1.78	1780	3560
3	m	71	57	182	1.75	1750	3500
6	m	55	92	188	2.19	2190	4380
7	m	52	81	176	1.97	1970	3940
9	w	75	68	164	1.74	1740	3480
14	m	61	88	191	2.17	2170	4340
15	m	59	108	183	2.30	2300	4600
18	m	62	96	178	2.14	2140	4280
20	w	76	60	157	1.61	1610	3220
21	m	60	73	181	1.93	1930	3860
22	w	78	82	165	1.89	1890	3780
27	m	51	75	176	1.92	1920	3840

4.2.2 Laborparameter

Die wichtigsten Leberparameter der Studienteilnehmer sind in Tabelle 10 angeführt. Die rot markierten Zahlen zeigen dabei die erhöhten Werte.

Tabelle 10: Laborparameter aller Patienten

Pat.	GGT [U/L]	ALAT [U/L]	ASAT [U/L]	LDH [U/L]	Bilirubin [mg/dl]
1	43	20	26	262	0.98
2	27	12	18	130	0.31
3	367	20	35	183	0.32
4	329	26	63	716	0.48
5	83	37	30	195	0.17
6	75	12	38	465	0.41
7	85	24	29	429	0.63
8	466	58	78	149	1.49
9	33	20	16	253	0.45
11	299	16	57	322	0.31
12	191	49	176	1076	1.30
14	35	34	30	197	0.53
15	40	22	20	161	0.50
16	33	10	19	186	0.53
17	36	30	27	175	0.57
18	52	17	21	224	0.40
19	55	22	16	258	0.21
20	29	12	19	132	0.18
21	74	21	20	212	0.32
22	40	14	19	250	0.64
23	33	19	26	189	0.46
24	39	24	24	190	0.29
26	27	37	24	169	0.29
27	894	80	84	636	0.59

4.2.3 Plasmakonzentrationsrohdaten

Die folgenden Tabellen enthalten die Plasmakonzentrationsrohdaten von Capecitabin, 5'-DFCR und 5'-DFUR aller Studienteilnehmern. Am Tag 1 erfolgte die Blutabnahme bis 360 Minuten, im Gegensatz dazu war am Tag 5 die Blutabnahme nur bis Minute 120 vorgesehen. Nicht erhaltene, aber vorgesehene Proben sind in den nachfolgenden Tabellen mit PNE gekennzeichnet.

- Arm A

Tabelle 11: Plasmakonzentrationsrohdaten Arm A

Patient 1

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.355	0.000	0.108	5.744	0.248	3.104
	60	2.652	3.793	1.976	4.313	1.300	0.688
	90	5.095	1.087	4.444	1.875	0.688	0.579
	120	3.466	0.369	4.333	1.125	0.391	0.529
	150	1.293		2.882		0.317	
	180	0.234		1.306		0.238	
	240	LOQ		0.411		LOQ	
	300	LOQ		0.077		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	5.444	0.000	3.253	4.576	0.059	0.042
	60	10.011	4.519	7.835	5.108	0.257	0.047
	90	1.713	1.007	3.963	3.027	0.312	0.035
	120	0.432	0.266	2.057	1.434	0.396	0.035
	150	0.093		1.138		0.394	
	180	0.006		0.586		0.339	
	240	LOQ		0.074		0.272	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	6.728	0.000	3.175	0.125	6.597	0.389
	60	8.620	12.027	6.148	3.572	16.047	9.436
	90	1.687	7.251	4.320	5.687	7.020	13.856
	120	0.487	1.919	1.242	2.606	3.002	7.124
	150	0.213		0.468		1.196	
	180	0.084		0.219		0.629	
	240	LOQ		LOQ		0.136	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	

Patient 4

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	8.843	10.143	11.828	14.010	13.814	8.624
	60	2.326	3.812	4.545	10.438	6.785	7.851
	90	0.792	1.343	1.710	6.131	2.119	4.161
	120	0.409	0.510	1.603	3.875	2.047	2.339
	150	0.184		0.657		0.757	
	180	0.044		0.626		0.686	
	240	LOQ		0.343		0.371	
	300	LOQ		0.114		0.119	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	16.030	15.295	12.902	8.872	16.512	10.050
	60	1.958	3.216	5.795	5.609	7.384	8.443
	90	0.678	0.735	3.899	3.000	4.146	4.084
	120	0.146	0.374	2.347	2.209	2.426	2.584
	150	0.076		1.791		1.411	
	180	0.041		0.852		0.653	
	240	LOQ		0.239		0.235	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	32.266	15.564	11.768	8.495	16.208	16.406
	60	3.625	3.245	5.731	4.128	9.198	7.686
	90	1.198	1.236	2.721	2.444	4.458	4.158
	120	0.301	0.501	1.859	1.532	2.252	2.178
	150	0.108		1.209		1.238	
	180	0.048		0.673		0.750	
	240	LOQ		0.128		0.243	
	300	LOQ		0.040		0.114	
	360	LOQ		LOQ		0.059	

Patient 5

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	60	0.827	0.168	0.394	0.000	0.300	0.000
	90	2.066	7.513	1.040	2.286	0.703	2.530
	120	3.777	9.781	1.721	2.684	1.250	3.913
	150	3.793		2.377		1.688	
	180	5.339		2.801		2.334	
	240	0.862		1.562		1.262	
	300	LOQ		0.549		0.485	
	360	LOQ		LOQ		0.171	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	0.051	0.000	0.000	0.000	0.000
	60	0.000	0.165	0.431	0.000	0.000	0.000
	90	7.205	1.039	4.663	0.667	0.342	0.344
	120	5.282	2.757	12.414	1.566	1.646	1.064
	150	1.901		12.492		1.366	
	180	0.501		10.919		1.074	
	240	LOQ		7.670		0.588	
	300	LOQ		5.030		0.433	
	360	LOQ		LOQ		0.223	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	60	3.783	4.037	1.700	1.569	1.733	0.767
	90	4.756	10.032	2.889	4.397	4.047	2.765
	120	1.911	8.102	1.761	6.313	2.510	5.270
	150	1.711		1.566		2.267	
	180	1.128		1.401		1.725	
	240	LOQ		0.596		0.653	
	300	LOQ		LOQ		0.191	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	

Patient 8

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	25.070	0.000	6.973	0.000	4.807	0.000
	60	9.889	1.030	6.724	0.455	6.200	0.158
	90	2.890	5.396	3.832	2.667	3.436	1.861
	120	1.103	10.688	2.205	5.199	1.285	5.262
	150	0.456		1.293		0.658	
	180	0.165		0.569		0.255	
	240	LOQ		0.222		LOQ	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	60	0.060	0.035	0.000	0.000	0.000	0.000
	90	0.612	0.276	0.259	0.168	0.203	0.136
	120	1.543	3.219	0.997	1.135	0.854	1.304
	150	3.574		1.781		1.980	
	180	5.954		3.141		3.515	
	240	1.996		1.842		2.064	
	300	0.656		1.094		0.988	
	360	0.048		LOQ		0.072	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	43.422	0.038	5.549	0.000	2.512	0.000
	60	11.397	0.054	7.859	0.000	5.460	0.000
	90	3.029	0.111	3.222	0.057	1.663	0.072
	120	1.315	1.774	1.269	0.680	0.611	0.287
	150	0.634		1.013		0.220	
	180	0.225		0.572		0.196	
	240	0.057		0.168		0.064	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	

Patient 11

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	2.332	3.210	2.465	2.347	2.302	2.641
	60	8.482	4.759	9.077	5.303	13.510	6.220
	90	0.992	3.463	3.818	4.704	4.295	4.973
	120	0.282	1.961	2.461	3.330	2.166	3.285
	150	0.111		1.027		0.745	
	180	LOQ		0.542		0.401	
	240	LOQ		0.209		0.134	
	300	LOQ		0.077		0.032	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.447	16.309	0.168	10.306	0.074	16.671
	60	1.689	1.584	1.731	5.202	1.688	8.290
	90	2.126	0.418	2.572	2.896	3.005	3.332
	120	3.517	0.044	4.084	1.192	5.416	1.136
	150	0.957		2.721		3.443	
	180	0.703		1.889		1.819	
	240	0.019		0.623		0.406	
	300	LOQ		0.279		0.116	
	360	LOQ		0.111		0.037	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	4.018	0.133	2.519	0.212	3.854	0.149
	60	5.935	0.741	4.333	0.933	7.403	0.668
	90	2.715	1.819	3.249	2.872	4.649	3.505
	120	1.907	3.422	2.148	0.869	2.688	8.715
	150	1.176		1.589		1.515	
	180	0.672		1.273		0.978	
	240	LOQ		0.545		0.292	
	300	LOQ		0.242		0.094	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	

Patient 12

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	10.688	15.333	3.707	8.700	3.104	6.725
	60	7.139	10.380	7.916	10.131	6.988	8.743
	90	6.448	3.901	9.603	6.980	8.344	6.290
	120	1.949	1.790	5.741	4.428	5.126	3.436
	150	0.995		4.178		3.059	
	180	0.539		2.498		1.790	
	240	0.177		1.020		0.671	
	300	LOQ		0.347		0.225	
	360	LOQ		0.128		0.072	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	6.274	0.276	3.751	0.337	2.592	0.277
	60	11.473	4.740	11.377	3.367	10.703	2.911
	90	3.286	6.901	8.953	6.653	7.616	7.077
	120	1.068	2.820	4.788	5.138	4.351	5.713
	150	0.593		2.936		2.577	
	180	0.339		1.795		1.230	
	240	LOQ		0.354		0.218	
	300	LOQ		0.145		0.062	
	360	LOQ		0.088		LOQ	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	3.175	0.000	3.286	0.000	3.829
	60	0.529	2.966	1.259	5.559	0.936	7.349
	90	3.026	2.243	8.044	6.556	9.473	9.245
	120	1.740	0.735	6.724	4.111	8.129	5.473
	150	0.428		4.037		5.485	
	180	0.105		2.636		2.611	
	240	LOQ		0.970		0.983	
	300	LOQ		0.354		0.245	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	

Patient 16

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	14.018	12.361	10.976	8.471	9.502	8.599
	60	3.289	5.143	7.037	7.646	7.022	9.757
	90	1.283	2.075	4.374	4.579	4.200	5.287
	120	0.380	0.510	2.407	2.552	2.295	2.448
	150	0.124		1.788		1.540	
	180	0.035		1.492		1.351	
	240	LOQ		LOQ		LOQ	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	5.599	8.587	3.731	4.061	2.421	8.594
	60	10.760	4.151	10.532	5.290	9.834	9.351
	90	2.170	2.598	5.017	5.458	4.374	7.941
	120	0.580	0.574	2.906	3.192	2.334	4.235
	150	0.187		1.808		1.322	
	180	0.038		0.960		0.931	
	240	LOQ		0.801		0.592	
	300	LOQ		0.660		0.468	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.219	2.009	0.000	0.943	0.000	0.688
	60	6.847	4.705	3.778	2.737	4.309	1.933
	90	2.709	5.491	4.118	3.987	4.988	2.988
	120	2.288	2.307	2.293	3.098	2.817	2.500
	150	1.568		1.098		1.260	
	180	1.131		0.448		0.455	
	240	0.856		0.118		0.116	
	300	0.732		0.064		0.030	
	360	0.554		LOQ		LOQ	

Patient 17

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.272	0.095	0.000	0.000	0.000	0.000
	60	15.482	10.741	2.333	2.168	2.745	3.250
	90	10.516	3.926	2.414	2.461	3.270	4.272
	120	4.312	3.324	2.545	1.825	3.218	3.223
	150	1.803		1.902		1.993	
	180	0.830		1.158		1.052	
	240	0.209		0.515		0.267	
	300	0.048		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.548	26.952	0.000	3.559	0.000	7.829
	60	1.039	4.829	0.623	3.798	1.433	8.450
	90	2.031	1.334	0.842	1.158	1.678	2.304
	120	12.281	0.890	2.741	0.330	7.240	1.262
	150	3.546		1.949		4.770	
	180	1.340		0.842		1.973	
	240	0.295		0.384		0.267	
	300	0.086		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	3.178	0.000	1.027	0.000	1.851	0.000
	60	4.797	0.155	1.848	0.172	3.314	0.309
	90	5.501	0.637	1.088	1.572	3.990	2.653
	120	1.565	2.982	0.721	0.306	1.463	0.532
	150	0.970		0.354		0.780	
	180	0.364		0.276		0.277	
	240	0.098		0.155		0.161	
	300	LOQ		LOQ		0.064	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	

Patient 19

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	1.157	21.179	1.293	4.131	1.099	4.252
	60	16.926	5.770	5.064	3.249	5.755	4.191
	90	3.238	1.999	4.141	2.155	3.537	2.354
	120	0.947	0.843	2.327	1.441	2.037	1.475
	150	0.380		1.660		1.235	
	180	0.247		1.296		0.851	
	240	0.044		0.512		0.522	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.054	1.806	0.057	2.219	0.000	2.394
	60	7.063	2.373	2.152	3.589	4.072	3.587
	90	2.978	2.449	3.209	3.764	5.871	4.730
	120	0.995	4.575	2.256	2.949	3.403	2.700
	150	0.272		1.680		1.594	
	180	0.124		0.640		0.713	
	240	LOQ		0.354		0.304	
	300	LOQ		0.141		0.131	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	6.201	2.462	5.694	1.377	8.733	1.272
	60	2.852	5.875	5.960	2.838	8.582	6.948
	90	0.824	1.217	3.138	2.091	3.631	8.787
	120	0.247	0.485	1.609	2.010	1.545	2.894
	150	0.111		1.020		0.948	
	180	0.044		0.498		0.413	
	240	LOQ		0.279		0.161	
	300	LOQ		0.101		0.054	
	360	LOQ		0.081		LOQ	

Patient 23

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	17.611	0.174	3.700	0.051	5.589	0.057
	60	6.274	2.484	4.276	1.286	8.171	1.537
	90	5.212	6.797	3.024	3.172	4.891	4.693
	120	2.123	4.880	1.983	3.404	2.515	5.908
	150	1.017		1.081		1.584	
	180	0.580		0.616		0.802	
	240	0.073		0.168		0.225	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	60	0.086	0.263	0.000	0.162	0.000	0.339
	90	0.101	2.170	0.121	3.785	0.218	6.641
	120	0.200	4.509	0.219	1.872	0.280	3.064
	150	4.544		1.741		2.030	
	180	6.527		4.532		6.218	
	240	1.337		2.707		3.866	
	300	0.970		0.640		0.847	
	360	0.307		0.215		0.250	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.710	0.387	0.286	0.202	0.280	0.517
	60	10.361	0.583	5.926	0.461	4.356	1.129
	90	3.590	0.881	3.862	0.542	8.550	1.337
	120	0.694	7.896	2.636	2.721	4.307	6.547
	150	0.222		1.923		2.770	
	180	0.086		0.838		1.270	
	240	LOQ		0.377		0.552	
	300	LOQ		LOQ		0.158	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	

Patient 24

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.502	7.075	0.502	4.108	0.302	4.832
	60	9.532	5.222	9.532	4.983	10.329	5.693
	90	4.822	2.161	4.822	3.000	6.275	4.634
	120	2.239	1.258	2.239	2.586	2.099	2.864
	150	1.330		1.330		1.134	
	180	0.990		0.990		0.822	
	240	LOQ		LOQ		LOQ	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	3.641	2.123	2.616	1.175	2.480	1.141
	60	13.229	10.225	5.640	4.660	4.869	3.426
	90	6.277	9.011	5.333	8.572	6.094	10.262
	120	2.994	2.956	3.175	4.202	3.510	6.250
	150	1.657		2.057		1.691	
	180	LOQ		1.071		1.228	
	240	LOQ		0.532		0.364	
	300	LOQ		0.222		0.141	
	360	LOQ		0.111		0.092	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	25.878	0.304	11.387	0.000	12.547	0.000
	60	7.215	0.450	7.300	0.000	10.394	0.000
	90	1.663	5.203	2.616	1.929	3.696	2.322
	120	0.830	6.328	1.939	4.192	1.906	7.540
	150	0.387		1.603		1.644	
	180	0.174		1.044		0.923	
	240	LOQ		0.401		0.376	
	300	LOQ		0.249		0.141	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	

Patient 26

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	9.832	3.942	8.340	9.606	17.676	28.557
	60	0.932	0.301	3.468	2.966	9.636	8.495
	90	0.124	0.035	1.354	1.545	3.295	3.062
	120	0.022	0.000	0.875	0.970	1.738	1.604
	150	LOQ		0.387		0.609	
	180	LOQ		0.293		0.384	
	240	LOQ		0.047		0.178	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	8.894	6.014	8.118	5.889	17.401	12.005
	60	1.274	5.491	3.061	6.566	6.678	20.879
	90	0.710	0.681	1.899	2.003	3.824	5.101
	120	0.200	0.228	0.000	1.273	0.000	2.512
	150	0.076		0.000		0.000	
	180	LOQ		0.327		0.270	
	240	LOQ		LOQ		LOQ	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	1.362	20.234	0.000	8.559	0.000	11.733
	60	0.824	4.693	4.552	6.370	7.502	15.795
	90	0.548	0.453	3.256	2.471	5.307	6.084
	120	0.203	0.162	2.256	1.579	3.381	3.408
	150	0.095		1.020		1.408	
	180	LOQ		0.687		0.847	
	240	LOQ		0.175		0.257	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	

- Arm B

Tabelle 12: Plasmakonzentrationsrohdaten Arm B

Patient 2

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	49.864	16.014	9.000	3.020	6.322	2.295
	60	18.346	32.982	11.478	13.364	9.361	11.322
	90	6.901	9.227	6.178	11.185	5.124	9.149
	120	4.160	4.503	4.226	5.549	3.304	4.983
	150	3.054		3.380		2.371	
	180	1.695		1.835		1.384	
	240	0.798		0.822		0.609	
	300	0.697		0.418		0.421	
	360	0.485		LOQ		0.213	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.440	42.326	0.532	12.232	0.252	8.678
	60	1.280	13.767	1.384	11.468	0.842	9.151
	90	6.990		3.569	3.367	2.587	2.572
	120	14.284		11.667	3.027	9.988	2.431
	150	5.314		10.044		8.520	
	180	1.784		6.290		4.376	
	240	0.257		2.545		1.594	
	300	LOQ		1.114		0.559	
	360	LOQ		LOQ		0.265	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	27.335	0.859	7.997	0.677	4.864	0.403
	60	8.279	6.036	9.081	3.865	8.072	4.017
	90	1.483	6.572	4.815	6.687	3.601	7.012
	120	1.445	8.359	2.579	8.418	2.847	9.649
	150	1.191		2.411		1.795	
	180	0.713		1.448		1.403	
	240	0.276		1.418		0.911	
	300	LOQ		0.519		0.250	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	

Patient 3

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	7.367	3.260	9.189	3.505	6.292	4.609
	60	4.268	3.850	10.290	8.724	10.752	11.490
	90	0.919	1.061	6.047	4.236	5.713	5.527
	120	0.488	0.434	4.441	2.680	3.017	3.238
	150	0.120		1.926		1.718	
	180	0.041		1.222		1.153	
	240	LOQ		0.414		0.270	
	300	LOQ		0.253		0.225	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	6.565	13.755	8.357	11.643	13.037	19.488
	60	4.116	4.011	8.064	7.650	13.589	13.708
	90	1.334	0.789	4.939	4.296	6.926	8.413
	120	0.574	0.222	2.522	2.613	3.673	4.960
	150	0.076		1.603		2.156	
	180	LOQ		0.997		1.304	
	240	LOQ		0.350		0.389	
	300	LOQ		0.182		0.173	
	360	LOQ		LOQ		0.136	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.707	5.311	0.626	5.478	0.772	6.349
	60	5.162	4.316	6.057	5.579	7.718	8.386
	90	3.153	2.199	6.000	4.236	8.698	6.312
	120	1.416	0.805	4.222	3.027	6.151	4.356
	150	0.431		2.458		3.515	
	180	0.412		2.152		2.698	
	240	0.383		1.438		1.720	
	300	LOQ		0.293		0.540	
	360	LOQ		LOQ		0.235	

Patient 6

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.209	15.168	0.263	8.562	0.134	8.161
	60	28.134	7.674	10.387	6.704	6.436	7.329
	90	6.946	2.576	7.508	4.397	6.094	4.416
	120	2.025	1.115	4.744	3.020	3.975	2.696
	150	1.004		2.882		2.470	
	180	0.349		1.320		1.351	
	240	0.057		0.380		0.522	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	19.433	5.146	9.680	3.724	8.765	2.745
	60	4.027	5.767	5.256	3.815	6.500	3.282
	90	1.144	6.749	2.987	6.152	2.772	5.218
	120	0.450	1.743	1.663	3.162	1.557	2.696
	150	0.200		1.091		0.772	
	180	LOQ		0.434		0.240	
	240	LOQ		LOQ		LOQ	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	11.654	2.953	6.397	2.148	7.265	1.948
	60	5.209	13.324	6.475	7.444	7.686	9.752
	90	1.860	3.508	3.135	3.785	3.450	5.376
	120	1.001	1.667	2.098	2.515	2.089	2.797
	150	0.399		1.057		0.975	
	180	0.143		0.764		0.574	
	240	LOQ		0.172		0.173	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	

Patient 7

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	3.761	1.087	3.872	0.000	1.834	0.000
	60	3.051	14.312	4.811	2.886	3.240	1.297
	90	3.007	11.318	6.057	3.636	5.111	1.772
	120	2.563	6.378	5.980	6.182	5.567	4.007
	150	0.276		2.943		2.210	
	180	0.041		1.418		0.995	
	240	LOQ		0.670		0.309	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	6.854	24.227	2.104	5.781	1.562	4.280
	60	14.144	7.719	6.175	4.327	5.248	3.757
	90	4.664	4.870	4.431	3.562	4.042	2.916
	120	2.554	4.173	3.455	3.172	3.215	2.661
	150	1.847		2.616		2.314	
	180	1.052		1.727		1.416	
	240	0.193		0.848		0.535	
	300	LOQ		0.189		0.191	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	1.394	3.980	2.505	2.411	0.480	1.124
	60	5.155	22.247	4.189	9.603	2.359	6.255
	90	11.274	9.506	6.471	9.337	5.755	7.713
	120	6.220	3.932	6.455	8.010	4.730	6.203
	150	3.238		4.943		4.181	
	180	1.730		3.576		2.797	
	240	0.669		2.182		1.163	
	300	LOQ		1.232		0.545	
	360	LOQ		0.909		0.218	

Patient 9

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	24.186	27.807	6.354	5.377	7.757	6.282
	60	8.875	13.010	4.700	3.377	5.448	4.131
	90	3.704	5.520	2.694	3.256	3.027	4.092
	120	2.015	2.877	1.865	2.017	1.443	2.374
	150	1.204		1.286		0.931	
	180	0.440		0.956		0.490	
	240	0.165		0.266		0.099	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	25.003	16.280	5.700	5.279	7.480	7.743
	60	8.314	9.655	3.808	4.576	5.683	7.502
	90	2.687	2.208	2.337	1.993	2.819	3.074
	120	0.989	0.890	1.556	1.421	1.577	1.634
	150	0.371		0.953		0.713	
	180	0.155		0.828		0.436	
	240	LOQ		0.340		LOQ	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	8.470	2.297	2.145	0.384	3.267	0.540
	60	9.471	11.996	4.195	3.098	9.609	7.233
	90	3.064	6.445	2.152	2.444	4.094	6.411
	120	2.506	4.987	1.064	1.838	1.525	5.099
	150	1.534		0.542		0.661	
	180	1.058		0.404		0.337	
	240	0.488		0.246		0.104	
	300	0.288		LOQ		LOQ	
	360	0.177		LOQ		LOQ	

Patient 14

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	10.862	8.080	6.549	1.621	10.072	6.483
	60	2.864	2.487	3.828	3.798	7.750	5.369
	90	0.890	0.751	1.542	2.391	2.750	3.166
	120	0.317	0.250	1.162	0.246	1.604	1.762
	150	0.114		1.138		1.077	
	180	0.022		0.569		0.500	
	240	LOQ		0.276		0.153	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	11.261	7.278	8.569	7.239	9.970	12.493
	60	2.573	1.660	4.616	3.296	6.644	5.790
	90	0.729	0.770	1.973	1.862	2.601	2.552
	120	0.250	0.741	1.296	1.071	1.455	1.245
	150	0.108		0.801		0.800	
	180	0.025		0.424		0.366	
	240	LOQ		0.168		0.129	
	300	LOQ		0.027		0.040	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	7.830	9.819	7.431	5.135	10.757	5.891
	60	2.047	3.435	3.798	4.162	5.527	6.938
	90	0.643	1.305	2.108	2.717	2.678	3.943
	120	0.238	0.421	1.108	1.054	1.238	1.795
	150	0.092		0.620		0.569	
	180	0.044		0.421		0.322	
	240	LOQ		0.131		0.084	
	300	LOQ		0.054		0.000	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	

Patient 15

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	6.138	5.963	11.731	10.192	2.334	1.941
	60	1.793	2.722	14.316	14.051	3.631	3.720
	90	0.342	0.634	8.788	9.192	2.153	2.087
	120	0.063	0.219	5.448	4.949	1.198	1.381
	150	LOQ		3.680		0.809	
	180	LOQ		2.680		0.545	
	240	LOQ		1.239		0.213	
	300	LOQ		0.441		0.109	
	360	LOQ		0.172		0.025	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	6.283	5.631	5.734	7.057	3.676	6.938
	60	3.210	2.170	7.209	5.596	7.275	6.550
	90	0.650	0.615	4.455	3.162	4.007	3.396
	120	0.174	0.219	2.276	1.646	1.916	1.653
	150	0.044		1.475		1.104	
	180	LOQ		0.838		0.572	
	240	LOQ		0.360		0.166	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	8.622	6.030	10.774	7.721	6.374	7.913
	60	1.651	1.667	6.620	5.111	5.515	5.879
	90	0.326	0.583	3.502	3.145	2.527	3.176
	120	0.105	0.257	2.428	1.946	1.745	1.515
	150	0.038		1.364		0.809	
	180	LOQ		0.721		0.359	
	240	LOQ		0.391		0.163	
	300	LOQ		0.125		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	

Patient 18

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	5.786	0.722	3.094	0.529	2.277	0.676
	60	1.594	3.096	4.576	1.949	2.990	3.347
	90	1.239	3.888	3.795	3.902	3.973	5.168
	120	1.046	1.131	3.017	2.768	4.614	3.767
	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	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	1.530	4.873	1.811	4.178	2.814	4.342
	60	4.800	1.968	3.229	4.232	4.856	5.359
	90	2.072	0.688	2.007	2.545	3.191	3.262
	120	1.261	0.212	1.798	1.667	2.790	2.248
	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	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	1.115	9.522	2.296	11.556	2.126	6.990
	60	7.687	2.681	10.310	11.269	8.829	9.943
	90	2.877	0.707	5.596	7.074	6.158	6.374
	120	1.648	0.146	3.407	4.438	3.738	4.376
	150	1.191		2.256		2.547	
	180	0.890		1.330		1.438	
	240	0.729		0.562		0.379	
	300	LOQ		0.242		0.141	
	360	LOQ		0.125		0.101	

Patient 20

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	26.011	5.482	3.350	0.505	3.698	0.579
	60	5.837	5.751	3.990	0.926	2.530	1.302
	90	3.134	10.510	2.283	1.468	1.903	2.106
	120	2.113	14.179	2.081	2.444	1.634	3.921
	150	1.876		1.559		1.493	
	180	0.947		1.404		1.337	
	240	0.060		0.347		0.267	
	300	0.029		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	6.724	66.616	2.125	8.172	1.366	8.814
	60	6.185	15.345	2.980	5.791	1.864	6.978
	90	3.023	4.952	3.037	3.747	2.453	4.394
	120	2.988	1.489	3.310	2.101	3.205	2.079
	150	2.887		3.266		3.463	
	180	0.906		1.721		0.998	
	240	0.228		0.721		0.730	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	43.165	20.000	10.034	6.599	12.198	10.198
	60	9.797	3.780	5.690	4.582	6.248	6.356
	90	2.744	1.980	3.061	3.077	3.007	5.493
	120	1.119	1.248	1.953	2.360	1.740	3.681
	150	0.339		1.313		1.064	
	180	0.139		0.949		0.802	
	240	LOQ		0.290		0.173	
	300	LOQ		0.074		0.087	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	

Patient 21

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	0.257	0.000	2.135	0.000	1.901
	60	0.000	0.678	0.000	5.051	0.000	6.196
	90	0.650	8.004	0.081	5.613	0.292	9.748
	120	3.622	0.155	2.168	2.650	2.376	3.718
	150	2.706		1.737		2.450	
	180	1.166		1.266		1.131	
	240	1.134		0.902		0.762	
	300	0.466		0.747		0.520	
	360	0.393		0.636		0.490	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	1.302	0.593	0.189	0.000	0.134	0.000
	60	6.258	26.651	3.990	10.003	2.624	12.631
	90	12.278	5.393	6.906	4.646	6.876	7.772
	120	2.557	2.063	3.828	2.828	3.587	3.728
	150	2.082		3.128		2.525	
	180	1.572		2.929		2.329	
	240	0.228		0.687		1.104	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	60	1.157	22.189	1.828	5.222	1.290	6.522
	90	1.996	6.331	2.088	5.077	1.866	9.213
	120	2.639	4.167	2.145	3.976	2.059	6.634
	150	3.438		3.195		2.349	
	180	3.131		4.108		5.597	
	240	0.241		0.724		0.817	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	

Patient 22

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	9.240	7.937	11.646	13.471	3.780	7.564
	60	4.813	4.737	17.111	11.855	6.366	7.666
	90	1.759	0.976	11.704	8.953	3.290	4.099
	120	0.856	0.292	8.875	4.061	2.111	2.292
	150	0.475		6.953		1.631	
	180	0.149		4.620		1.139	
	240	0.038		2.990		0.527	
	300	LOQ		1.589		0.282	
	360	LOQ		0.795		0.099	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	9.785	4.091	8.660	5.316	17.849	6.446
	60	2.915	5.301	6.128	8.660	9.344	9.344
	90	0.564	2.579	2.987	6.875	4.037	9.173
	120	0.222	0.954	2.212	4.030	1.678	5.337
	150	0.073		1.481		0.866	
	180	LOQ		0.875		0.527	
	240	LOQ		0.246		0.280	
	300	LOQ		0.071		0.149	
	360	LOQ		LOQ		0.101	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.225	11.736	0.108	6.704	0.200	13.156
	60	6.942	3.283	5.434	5.882	7.574	9.644
	90	10.488	1.233	4.923	2.148	7.901	3.376
	120	1.603	0.526	4.488	1.502	6.535	2.077
	150	0.228		2.542		3.483	
	180	0.139		1.485		1.980	
	240	LOQ		0.613		0.520	
	300	LOQ		0.269		0.240	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	

Patient 27

	Zeit [min]	CCB [µg/ml] Tag 1	CCB [µg/ml] Tag 5	5'-DFCR [µg/ml] Tag 1	5'-DFCR [µg/ml] Tag 5	5'-DFUR [µg/ml] Tag 1	5'-DFUR [µg/ml] Tag 5
Woche 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.364	0.830	0.172	2.616	0.329	2.876
	60	0.444	4.423	0.316	0.633	0.359	1.114
	90	0.621	1.309	0.458	1.384	0.505	1.958
	120	2.541	1.055	2.044	1.249	2.601	2.191
	150	5.238		4.835		5.817	
	180	0.960		2.290		3.760	
	240	LOQ		0.781		1.116	
	300	LOQ		LOQ		0.275	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 4	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	3.932	8.676	2.859	7.943	3.188	10.960
	60	1.594	3.622	1.919	4.751	2.314	7.097
	90	0.932	1.537	1.219	2.916	1.433	3.894
	120	PNE	0.760	PNE	2.239	PNE	2.592
	150	2.769		PNE		PNE	
	180	0.887		1.175		1.344	
	240	0.301		0.785		0.884	
	300	LOQ		0.316		0.250	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	
Woche 7	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	5.618	0.000	3.791	0.000	11.485	0.000
	60	0.494	0.966	0.673	0.835	0.678	1.057
	90	0.463	1.540	0.559	1.478	0.490	2.134
	120	0.440	1.439	0.529	1.448	0.488	1.906
	150	0.317		0.441		0.416	
	180	0.311		0.438		0.394	
	240	LOQ		LOQ		LOQ	
	300	LOQ		LOQ		LOQ	
	360	LOQ		LOQ		LOQ	

4.2.4 Graphische Darstellung der Patientenrohdaten

Die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven der einzelnen Patienten sind auf den folgenden Seiten dargestellt. Abbildung 25 zeigt dabei alle Graphiken von Arm A, Abbildung 26 von Arm B.

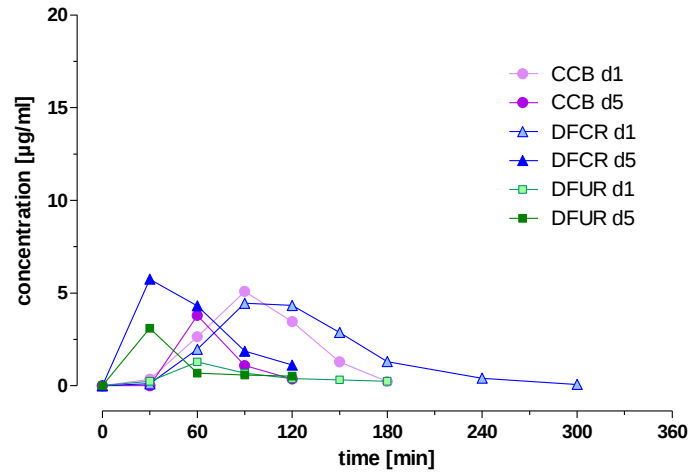
Die Probanden aus Arm A erhielten in der ersten Woche Capecitabin alleine, in der vierten Woche Capecitabin und Cetuximab und in der siebten Woche Capecitabin, Cetuximab und Oxaliplatin. Die Probanden aus Arm B erhielten in der ersten Woche Capecitabin und Cetuximab, in der zweiten Woche Capecitabin alleine und in der siebten Woche Capecitabin und Oxaliplatin.

• Arm A

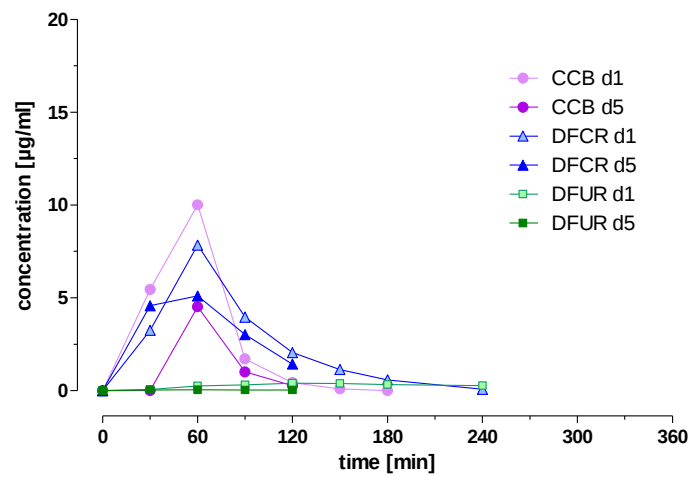
Patient 1

Arm A

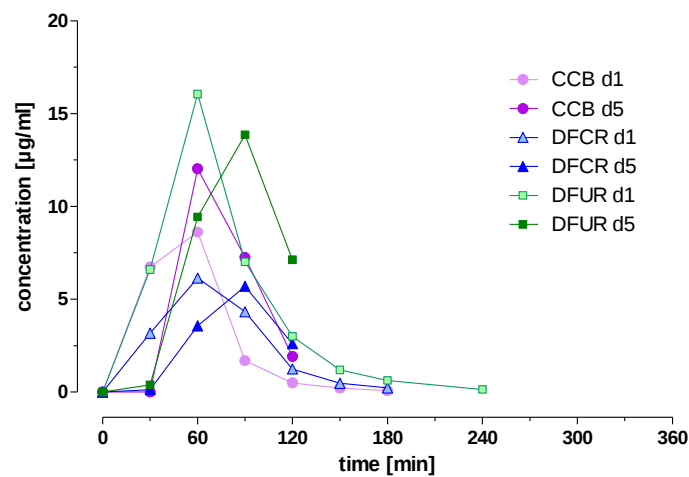
Woche 1



Woche 4



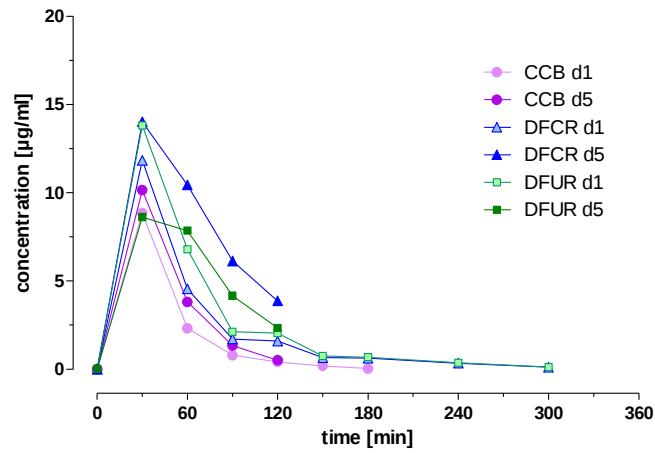
Woche 7



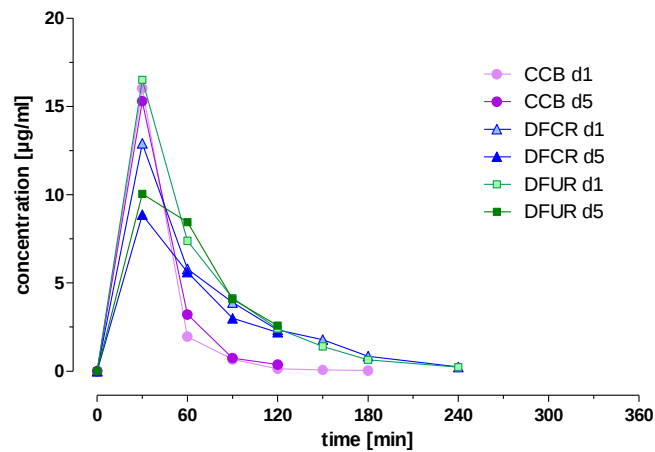
Patient 4

Arm A

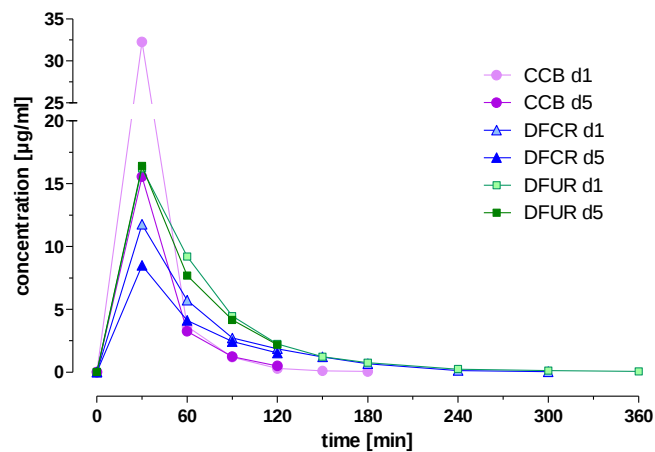
Woche 1



Woche 4



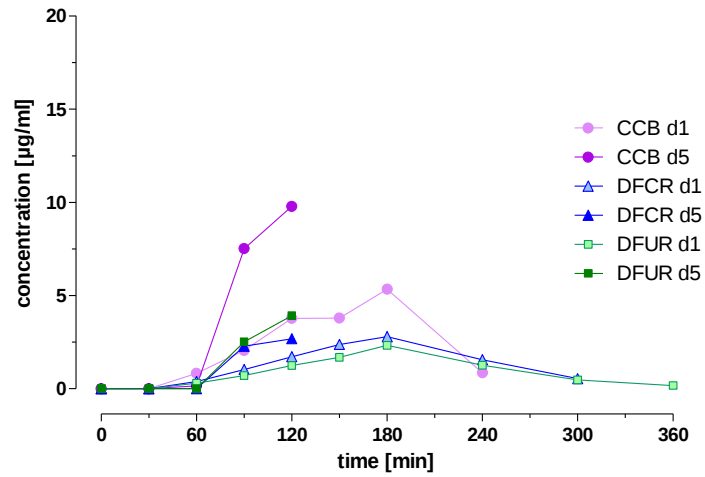
Woche 7



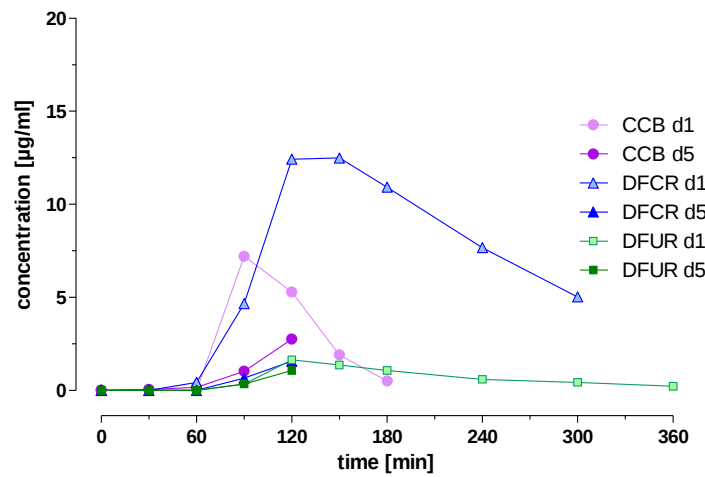
Patient 5

Arm A

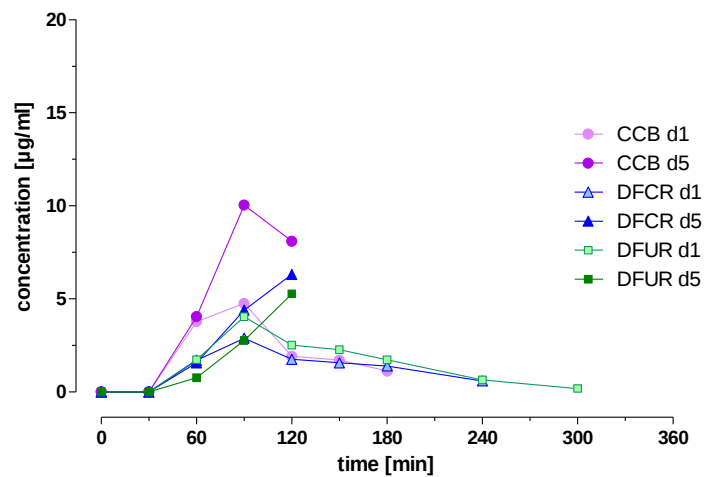
Woche 1



Woche 4



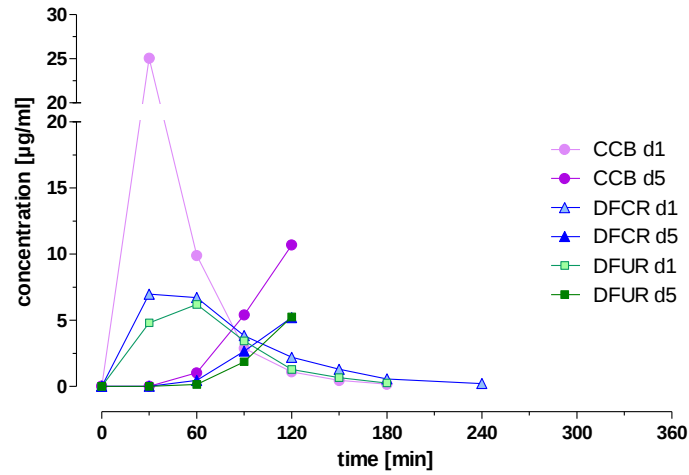
Woche 7



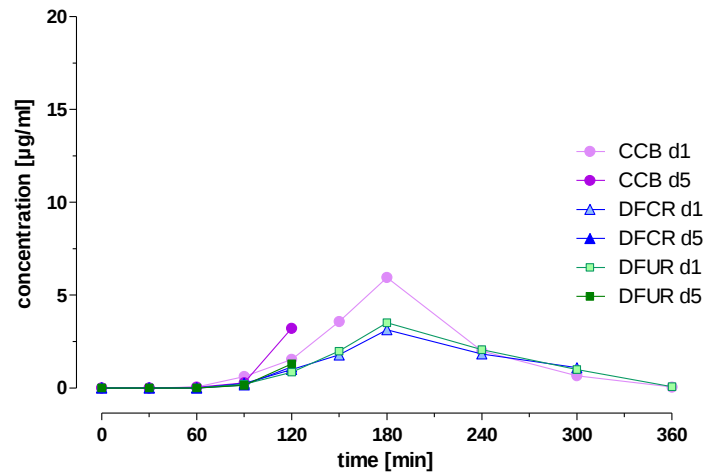
Patient 8

Arm A

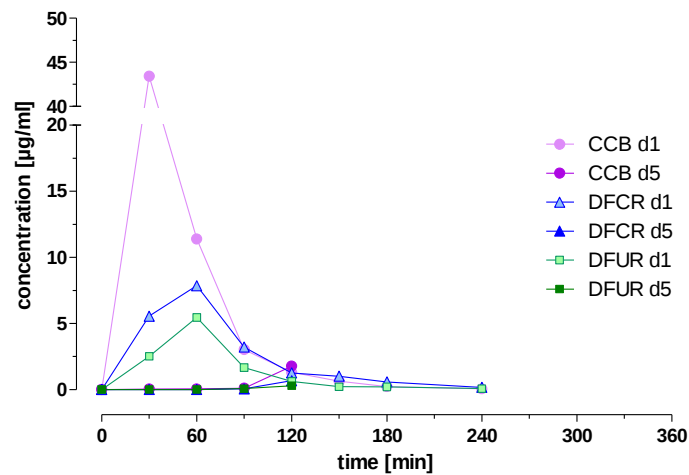
Woche 1



Woche 4



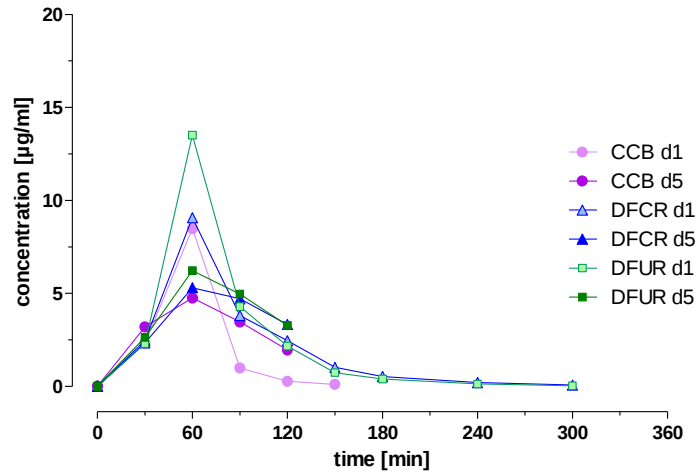
Woche 7



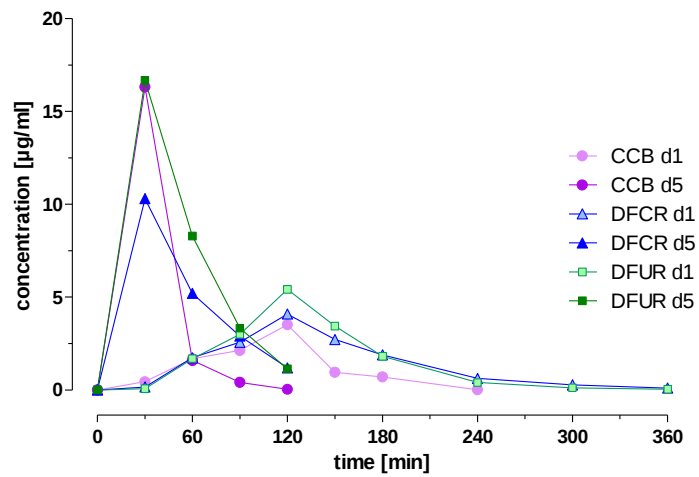
Patient 11

Arm A

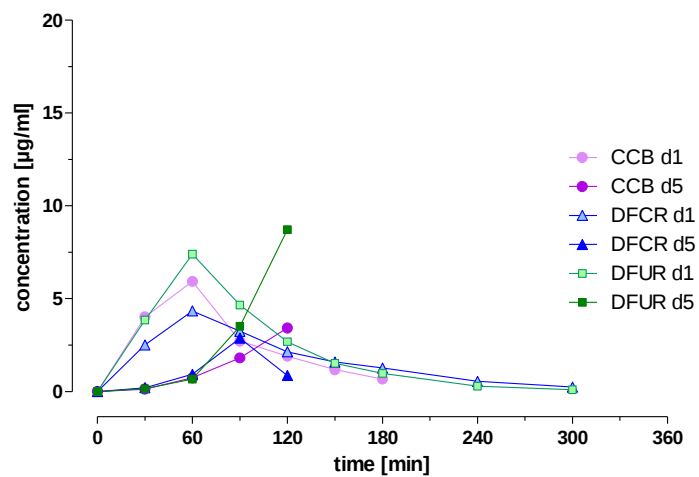
Woche 1



Woche 4



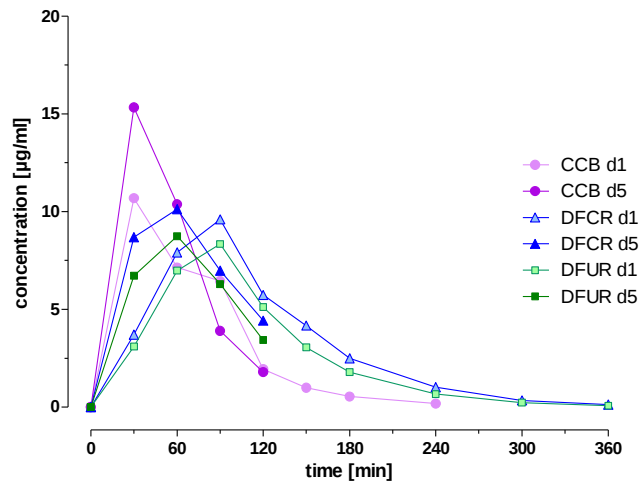
Woche 7



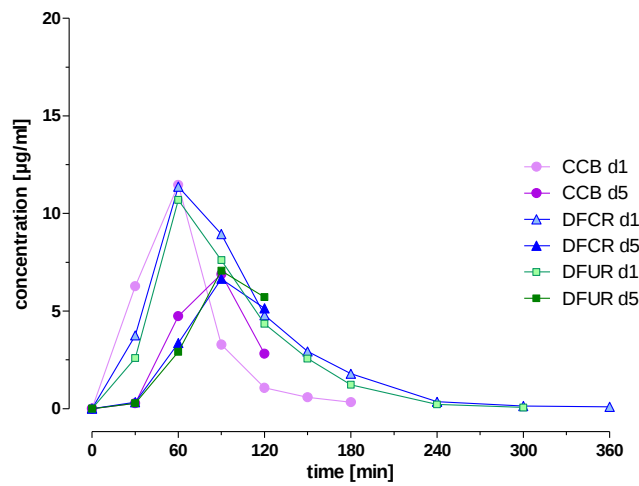
Patient 12

Arm A

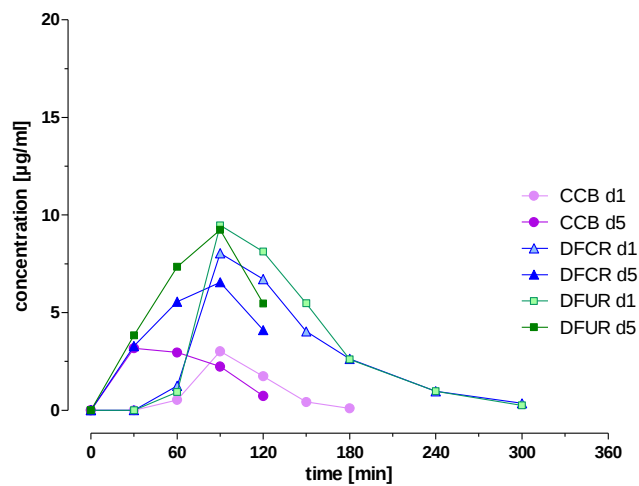
Woche 1



Woche 4

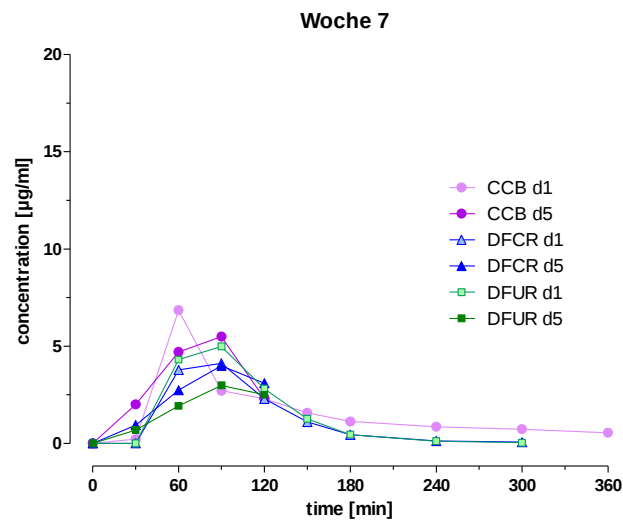
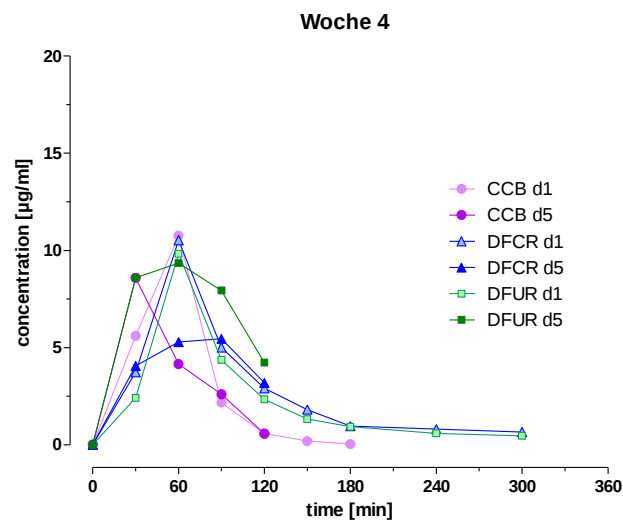
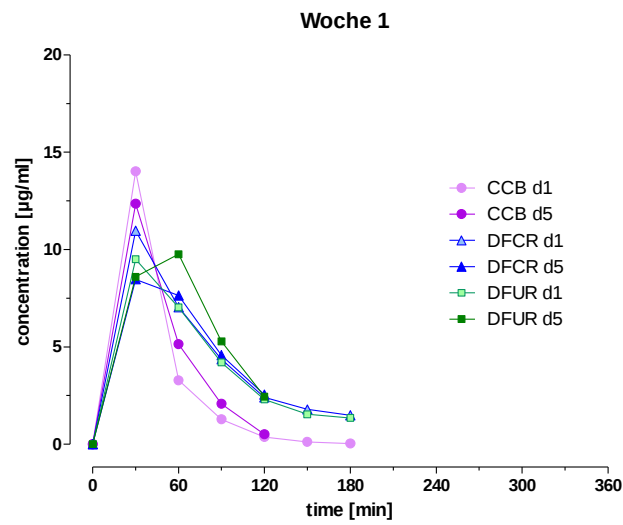


Woche 7



Patient 16

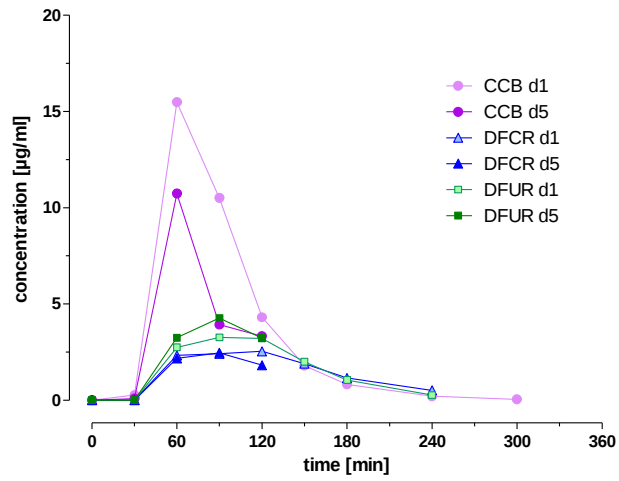
Arm A



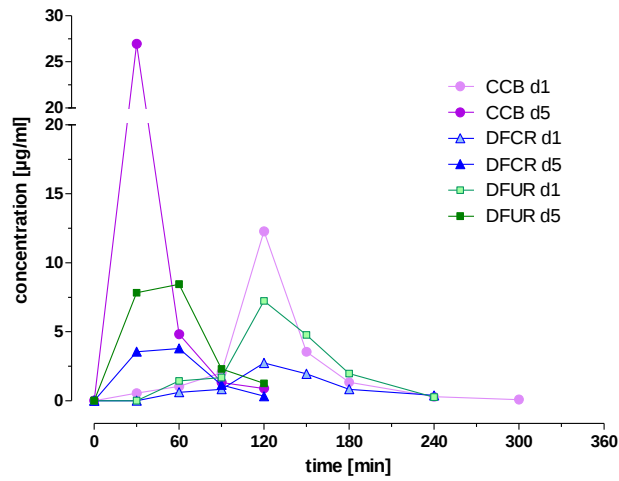
Patient 17

Arm A

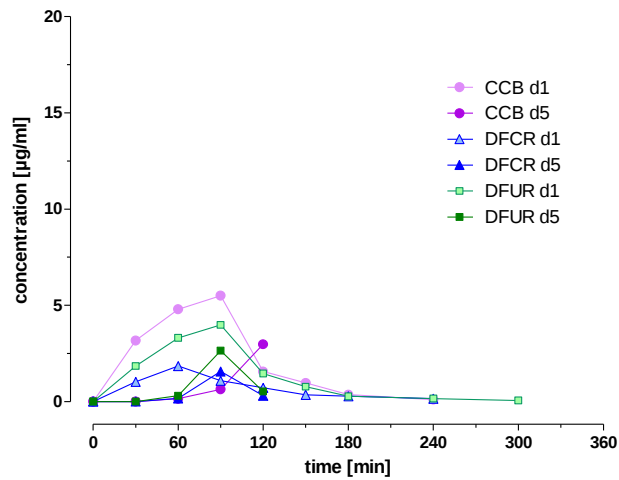
Woche 1



Woche 4



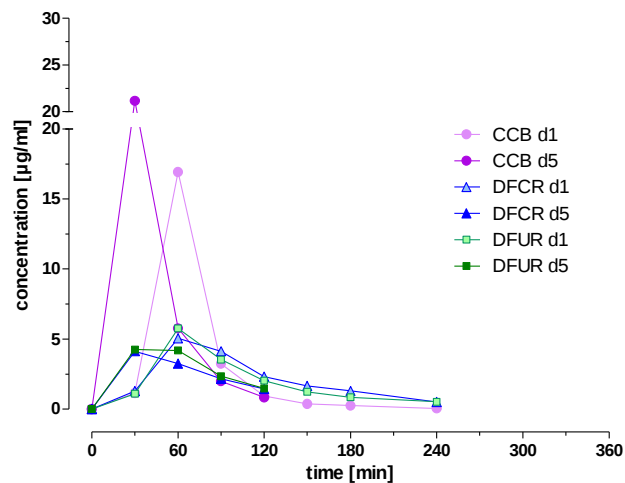
Woche 7



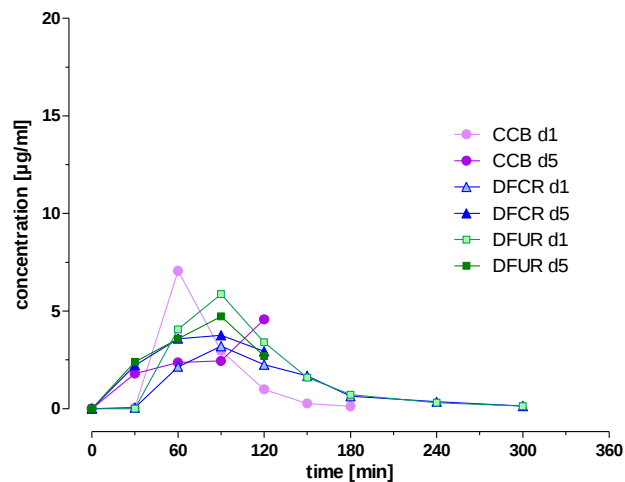
Patient 19

Arm A

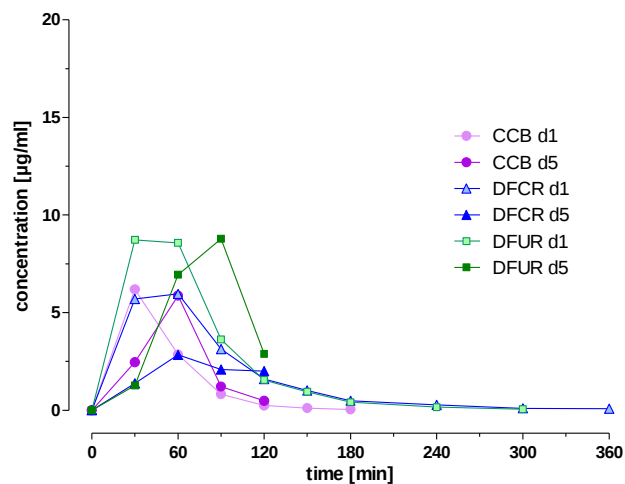
Woche 1



Woche 4



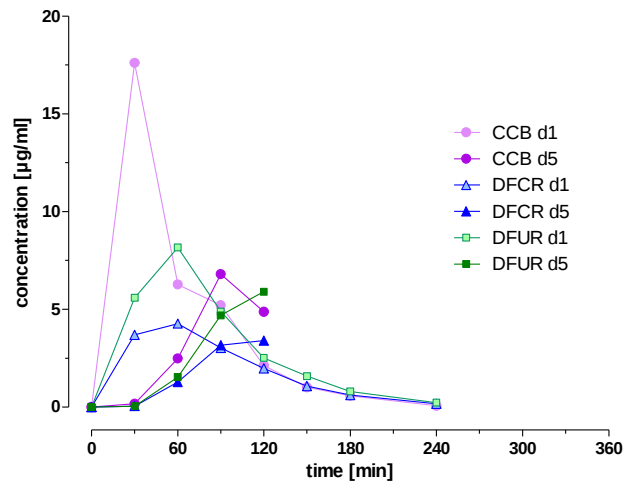
Woche 7



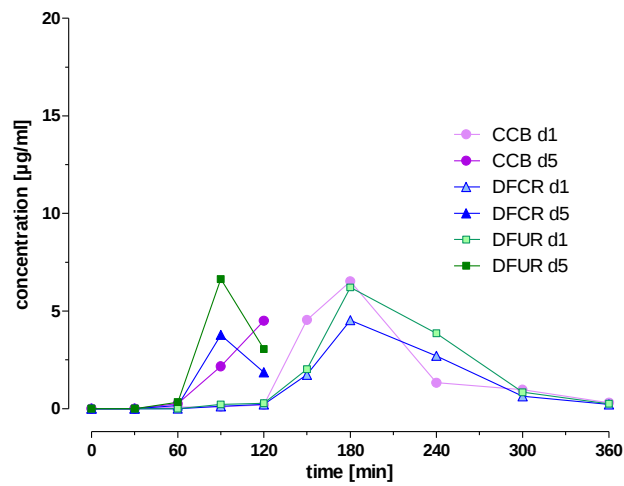
Patient 23

Arm A

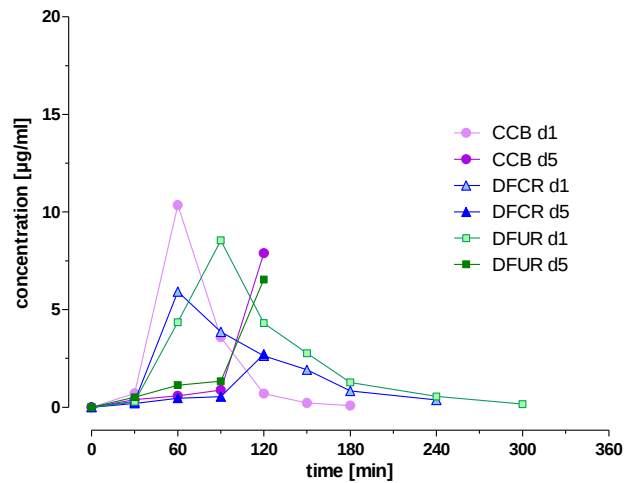
Woche 1



Woche 4



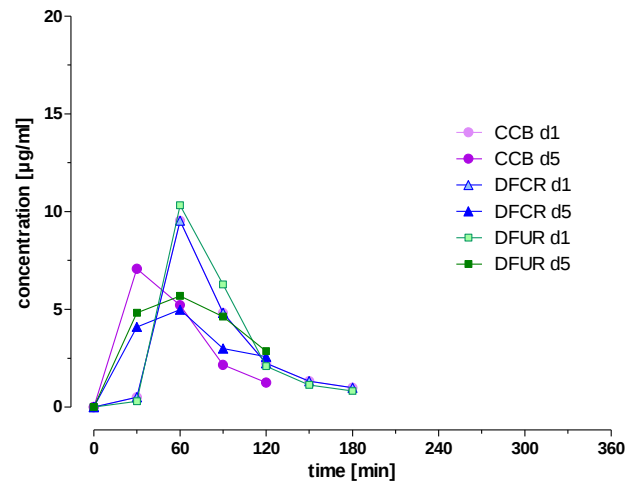
Woche 7



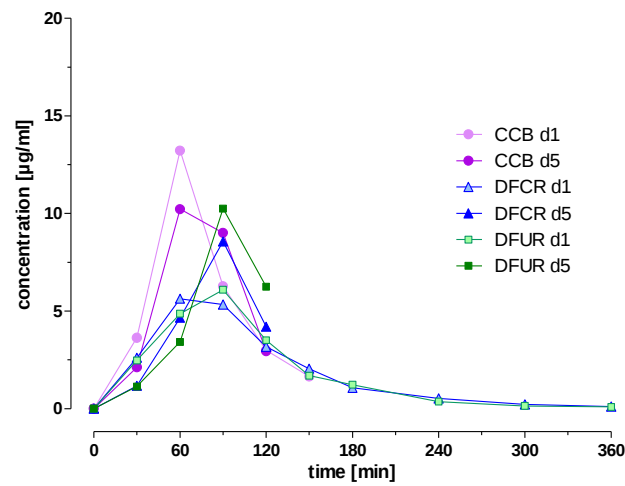
Patient 24

Arm A

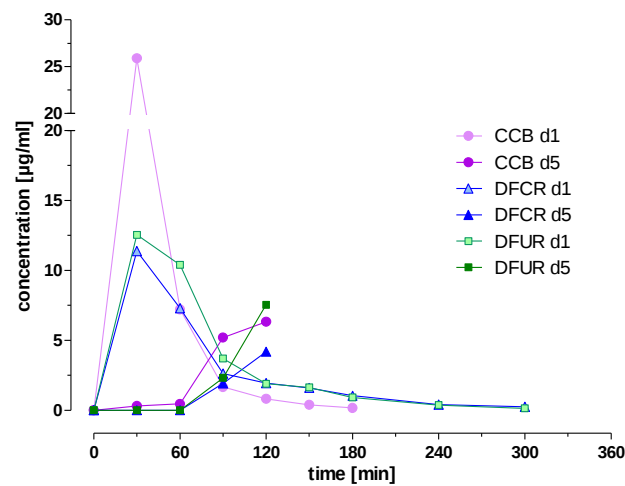
Woche 1



Woche 4



Woche 7



Patient 26

Arm A

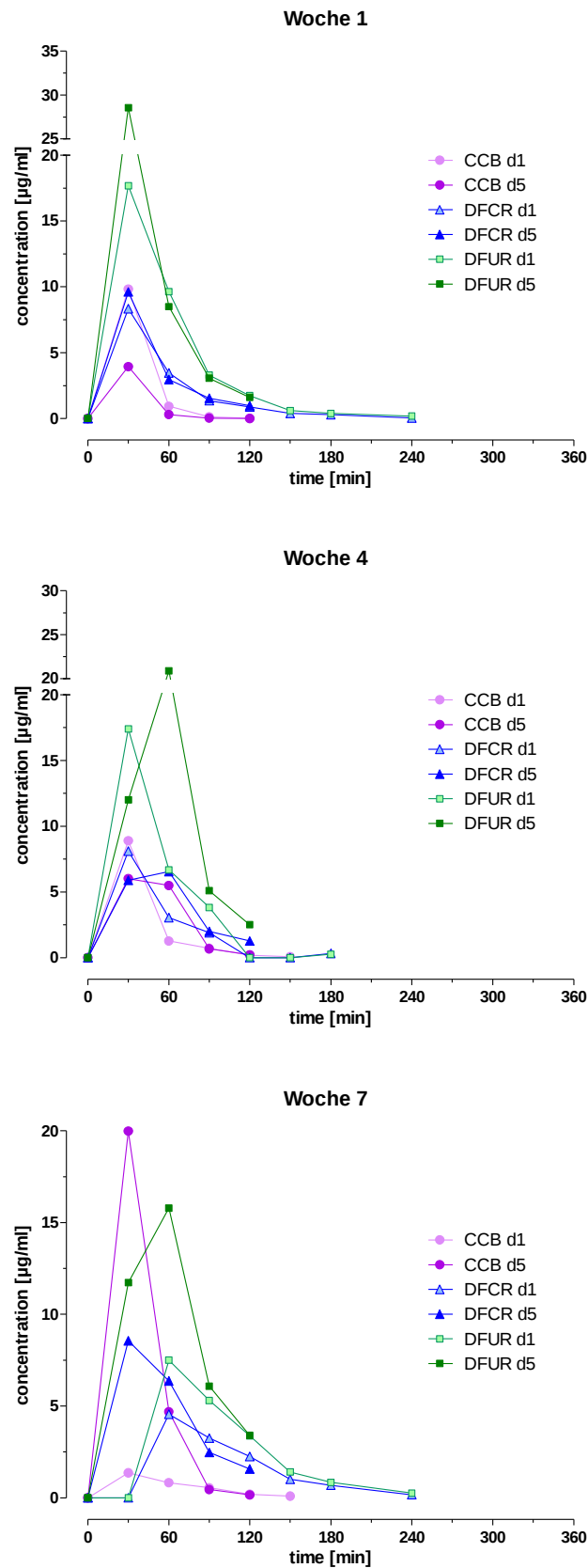


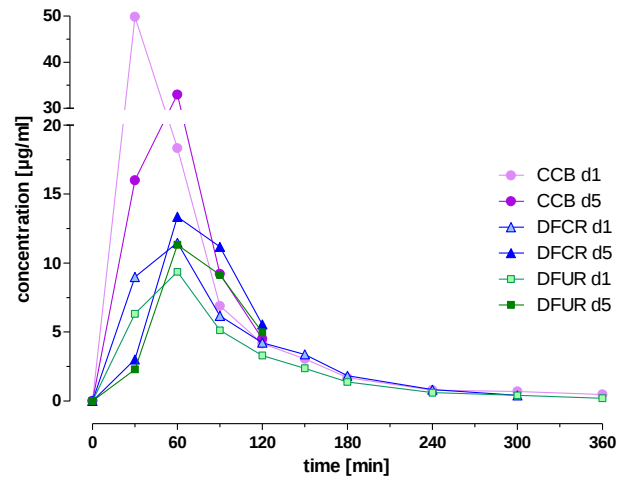
Abbildung 25: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven Arm A

• Arm B

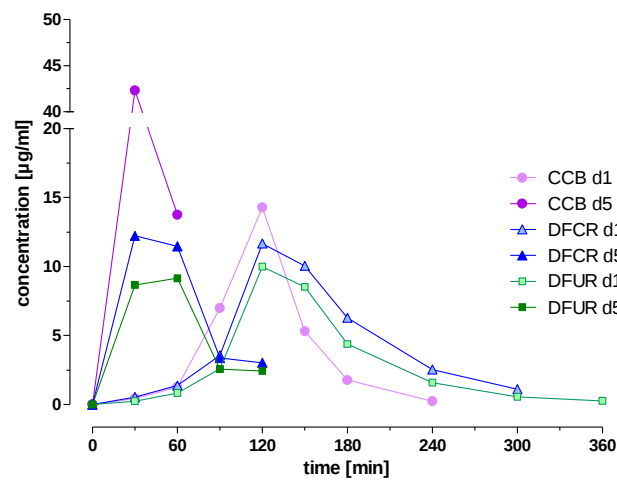
Patient 2

Arm B

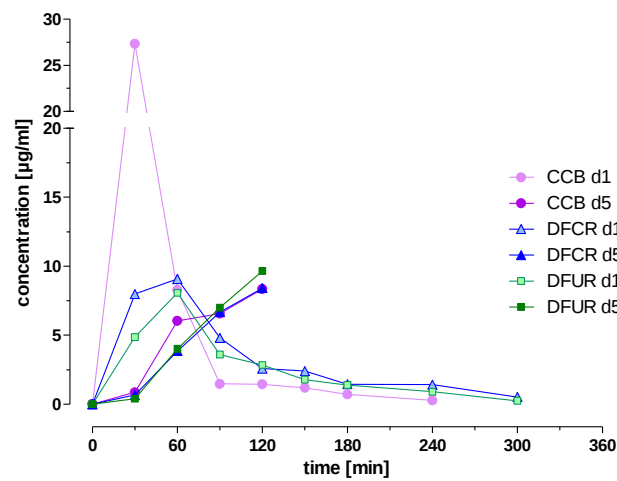
Woche 1



Woche 4



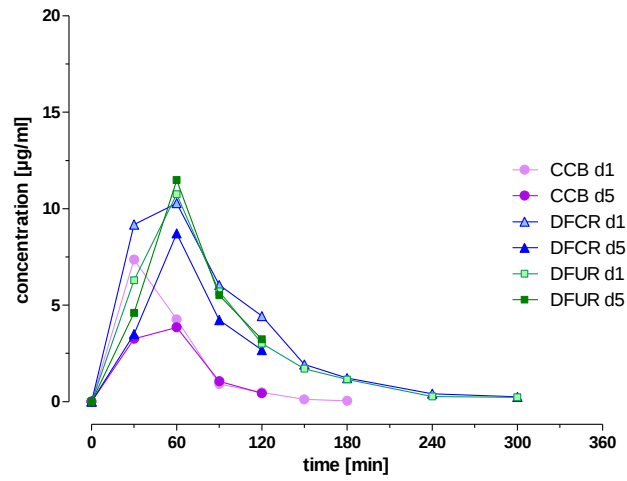
Woche 7



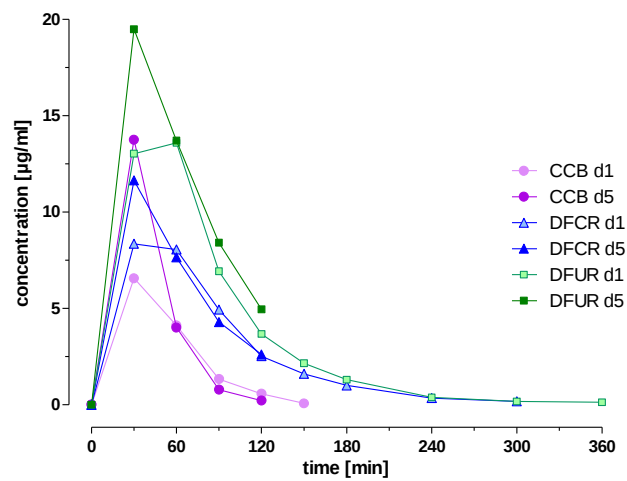
Patient 3

Arm B

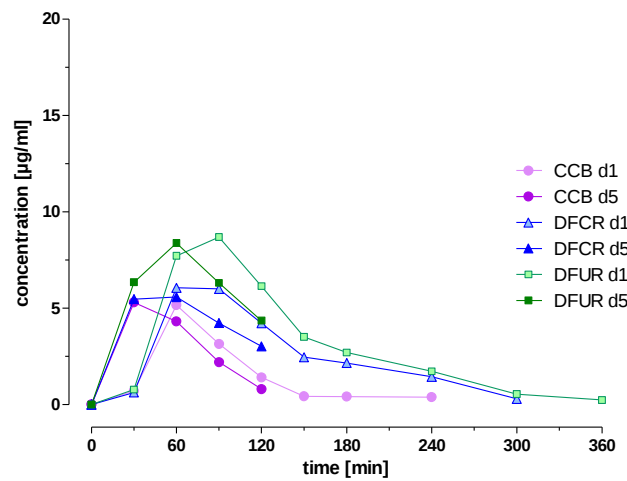
Woche 1



Woche 4



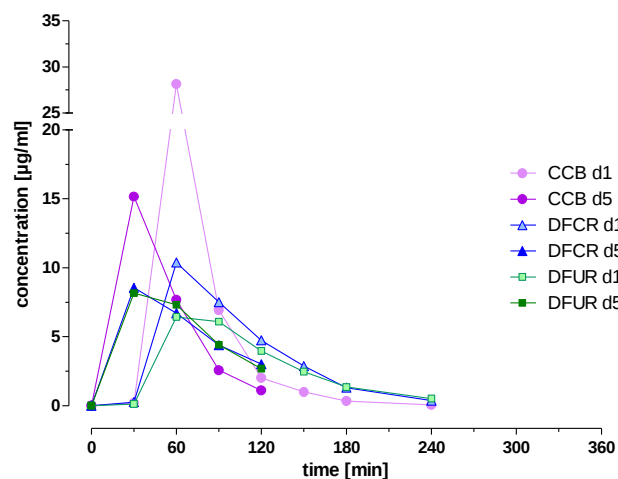
Woche 7



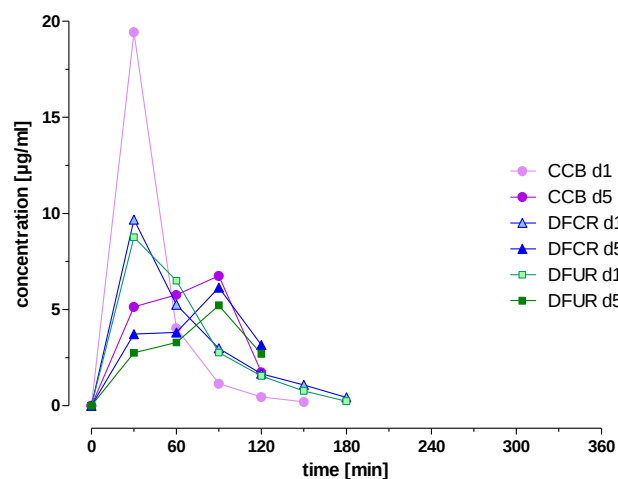
Patient 6

Arm B

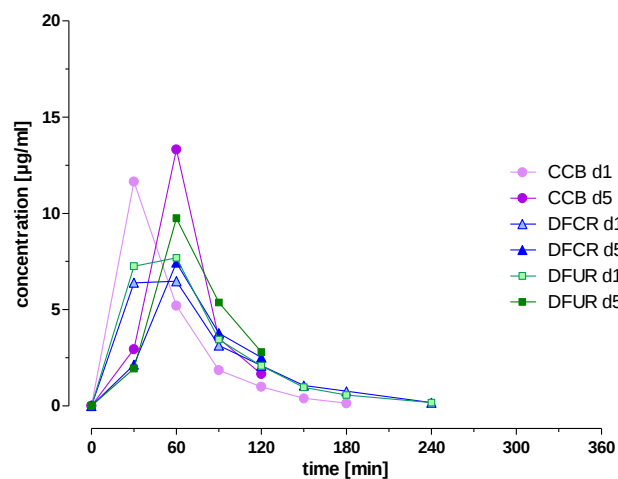
Woche 1



Woche 4



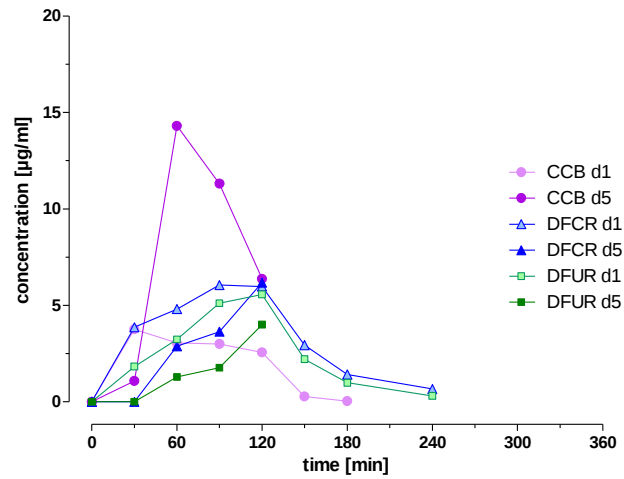
Woche 7



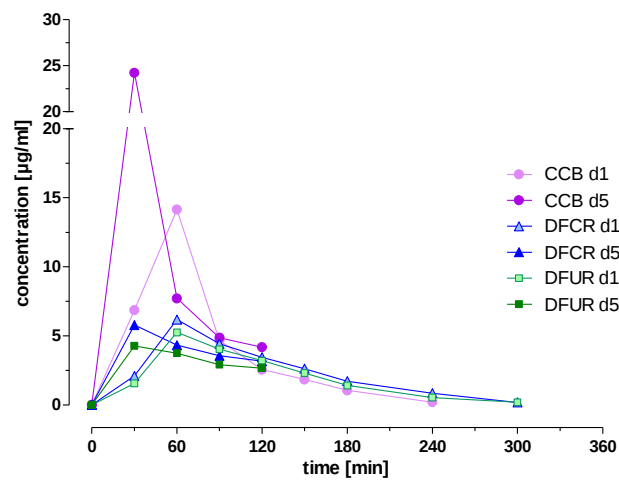
Patient 7

Arm B

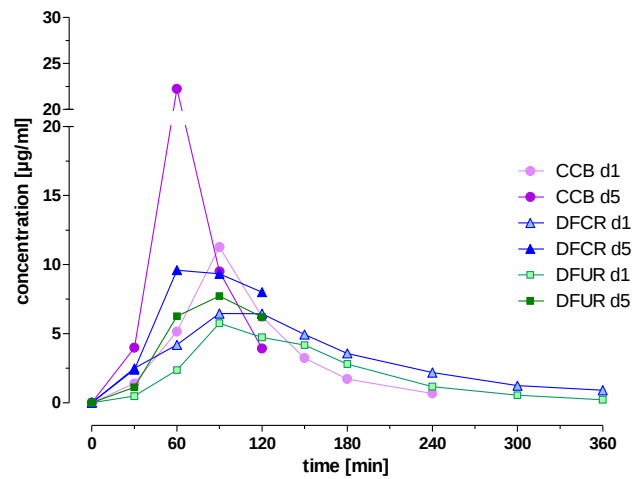
Woche 1



Woche 4



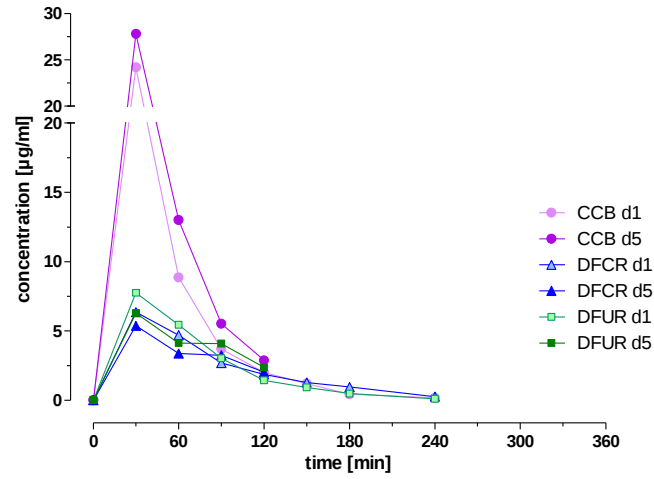
Woche 7



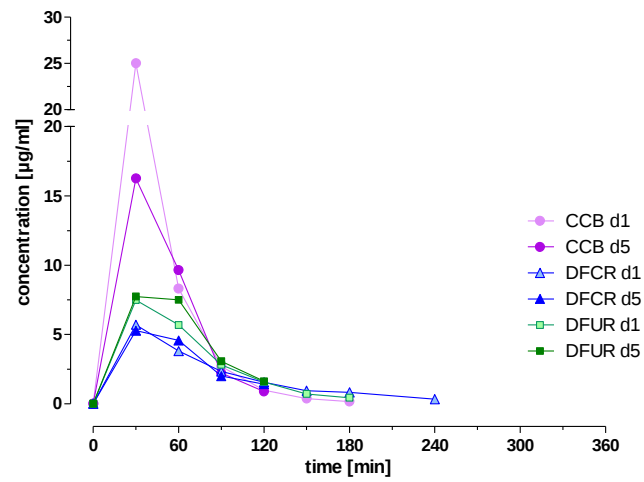
Patient 9

Arm B

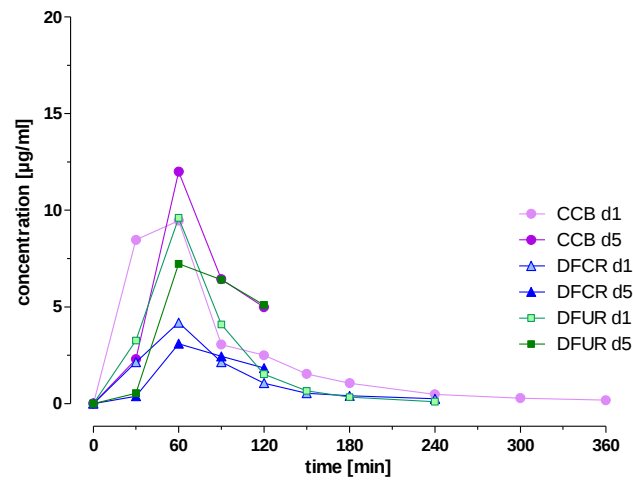
Woche 1



Woche 4



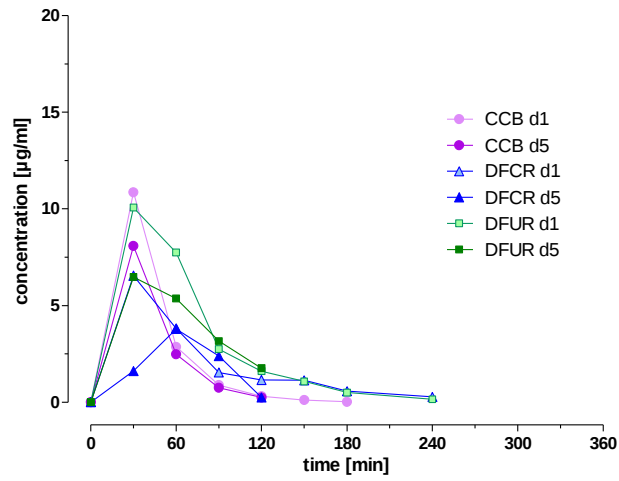
Woche 7



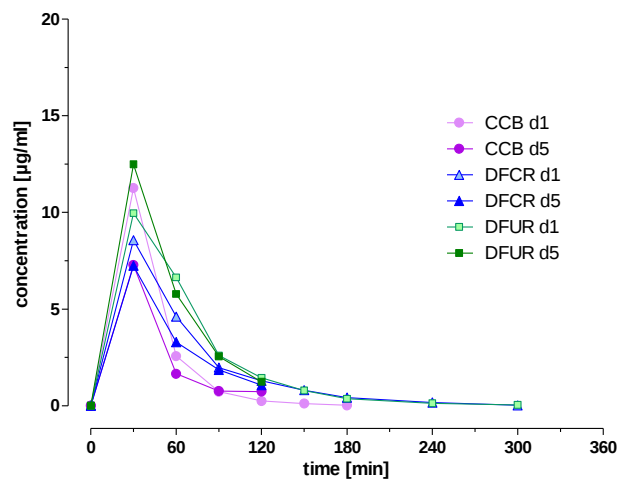
Patient 14

Arm B

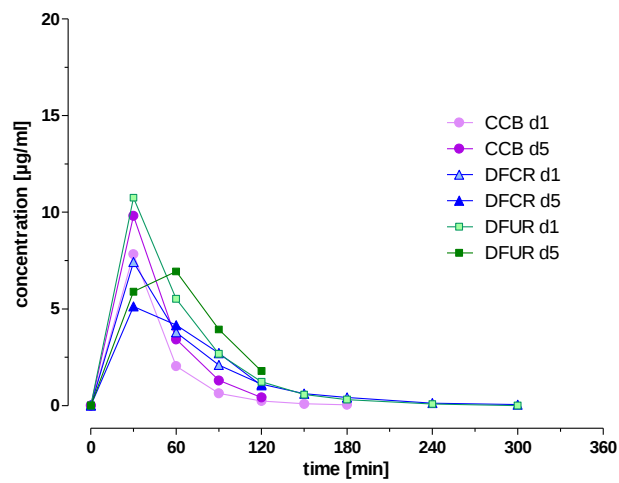
Woche 1



Woche 4



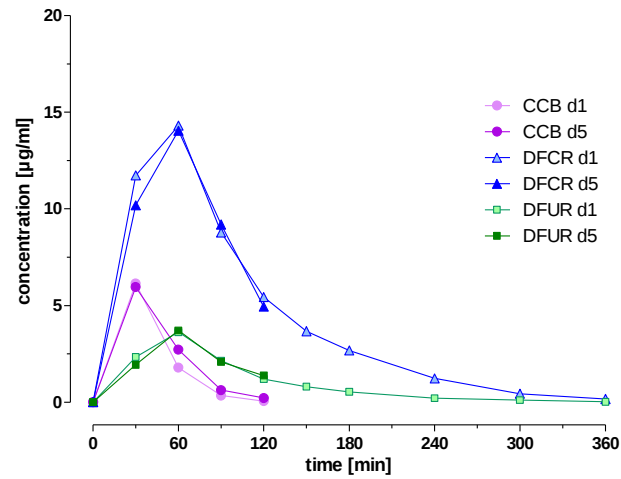
Woche 7



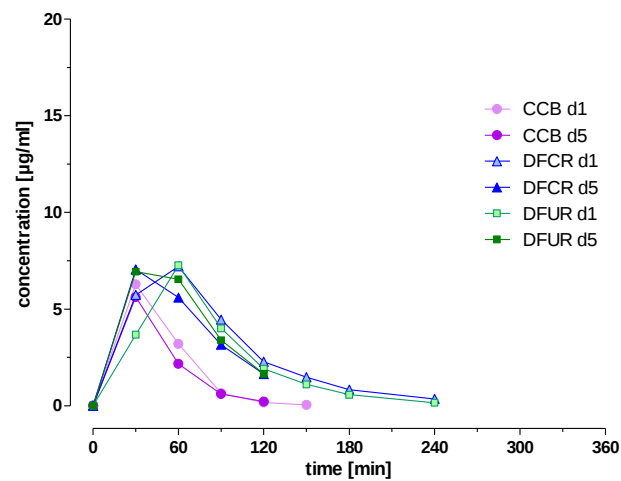
Patient 15

Arm B

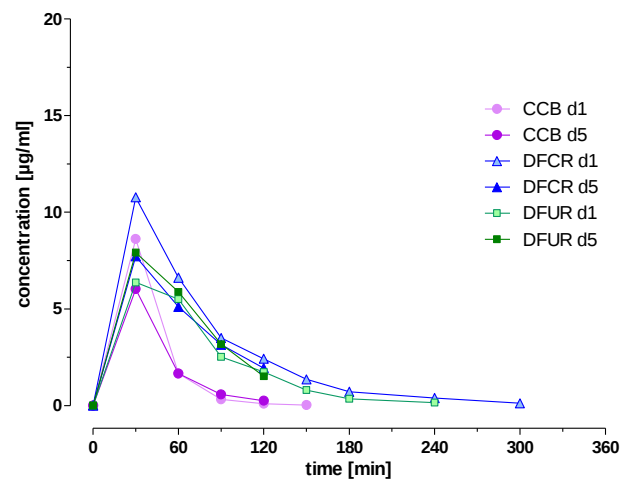
Woche 1



Woche 4



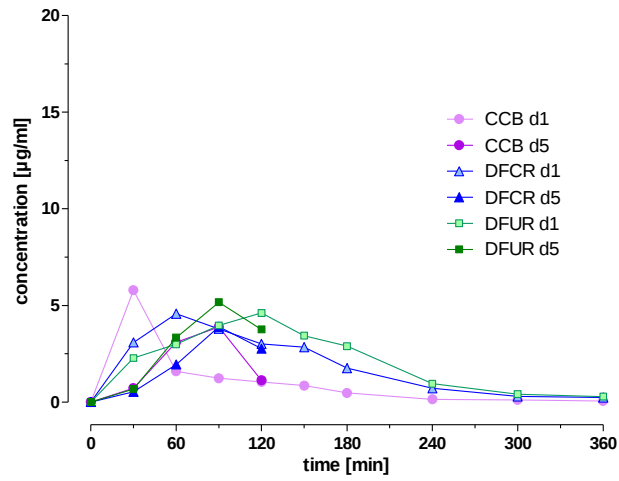
Woche 7



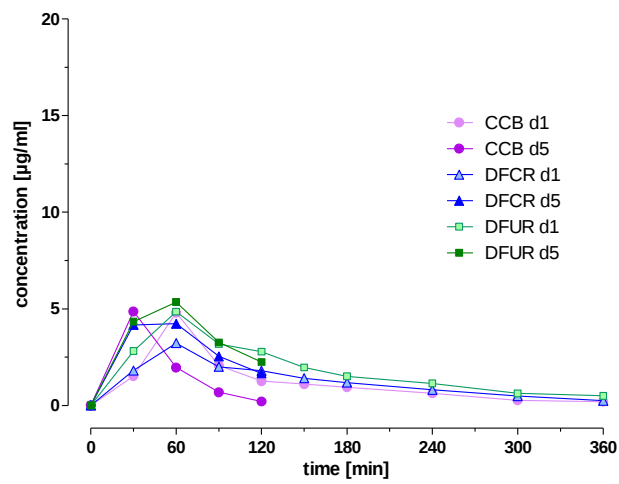
Patient 18

Arm B

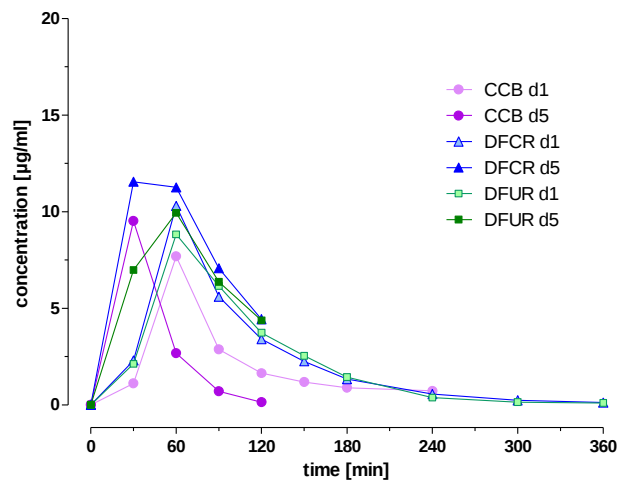
Woche 1



Woche 4



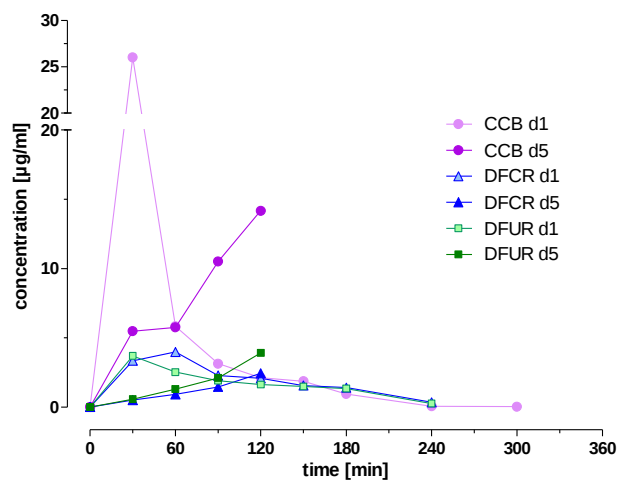
Woche 7



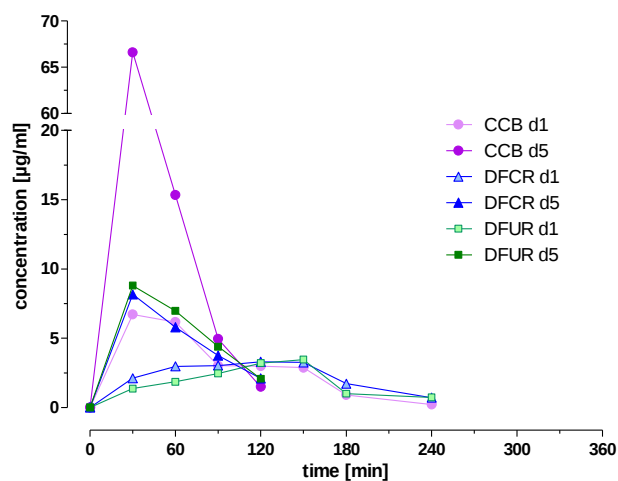
Patient 20

Arm B

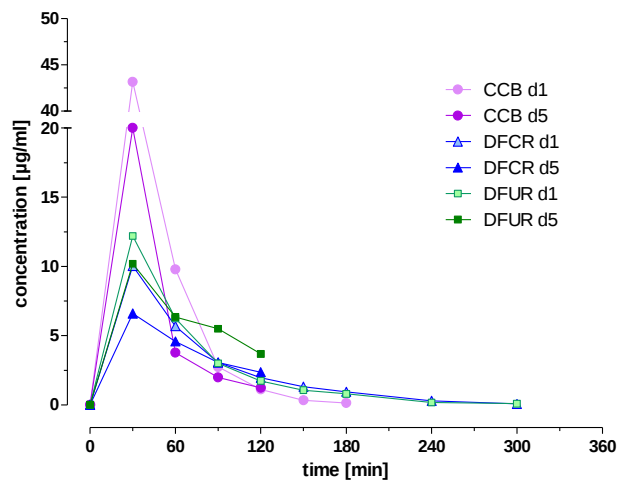
Woche 1



Woche 4



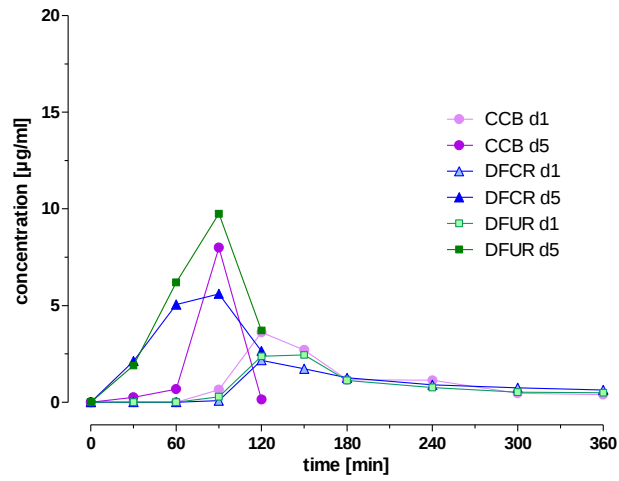
Woche 7



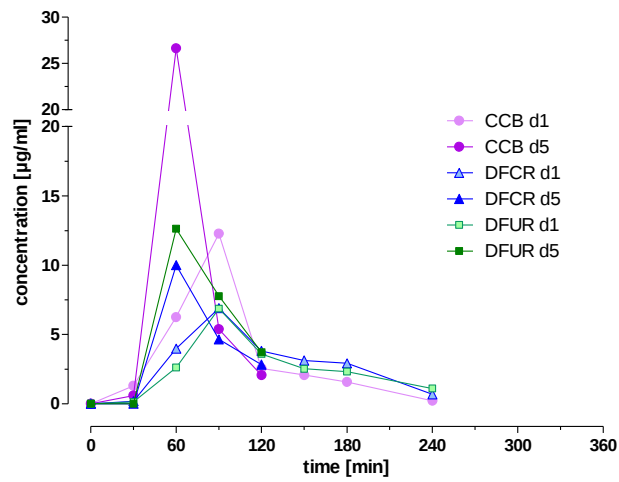
Patient 21

Arm B

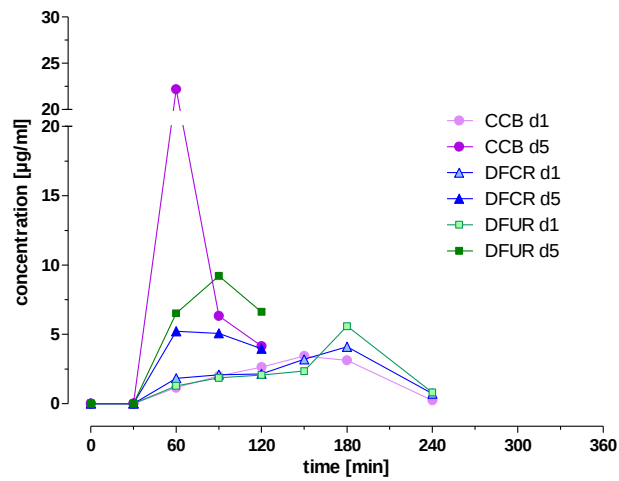
Woche 1



Woche 4



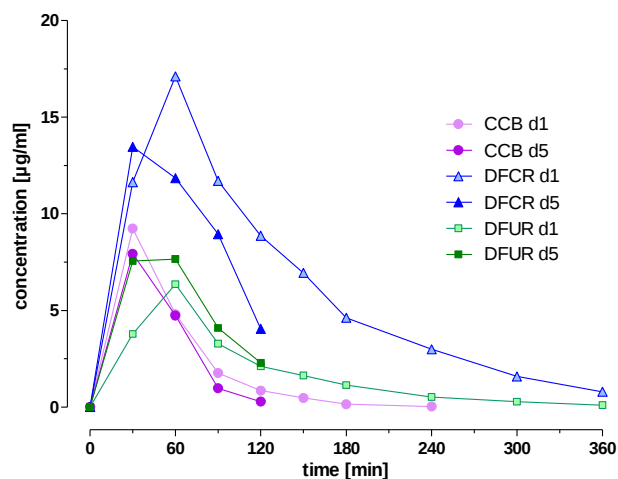
Woche 7



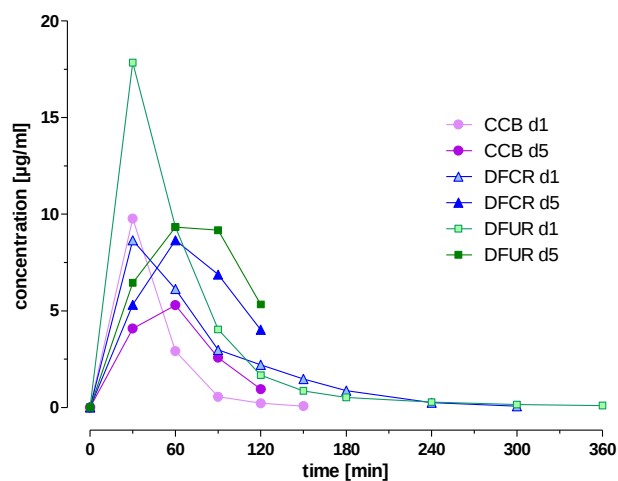
Patient 22

Arm B

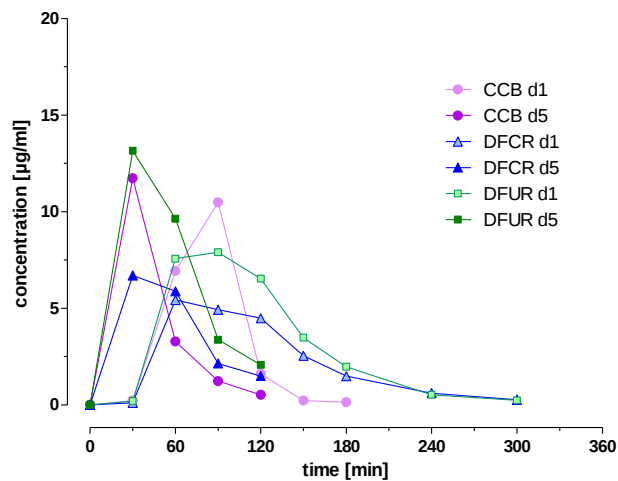
Woche 1



Woche 4



Woche 7



Patient 27

Arm B

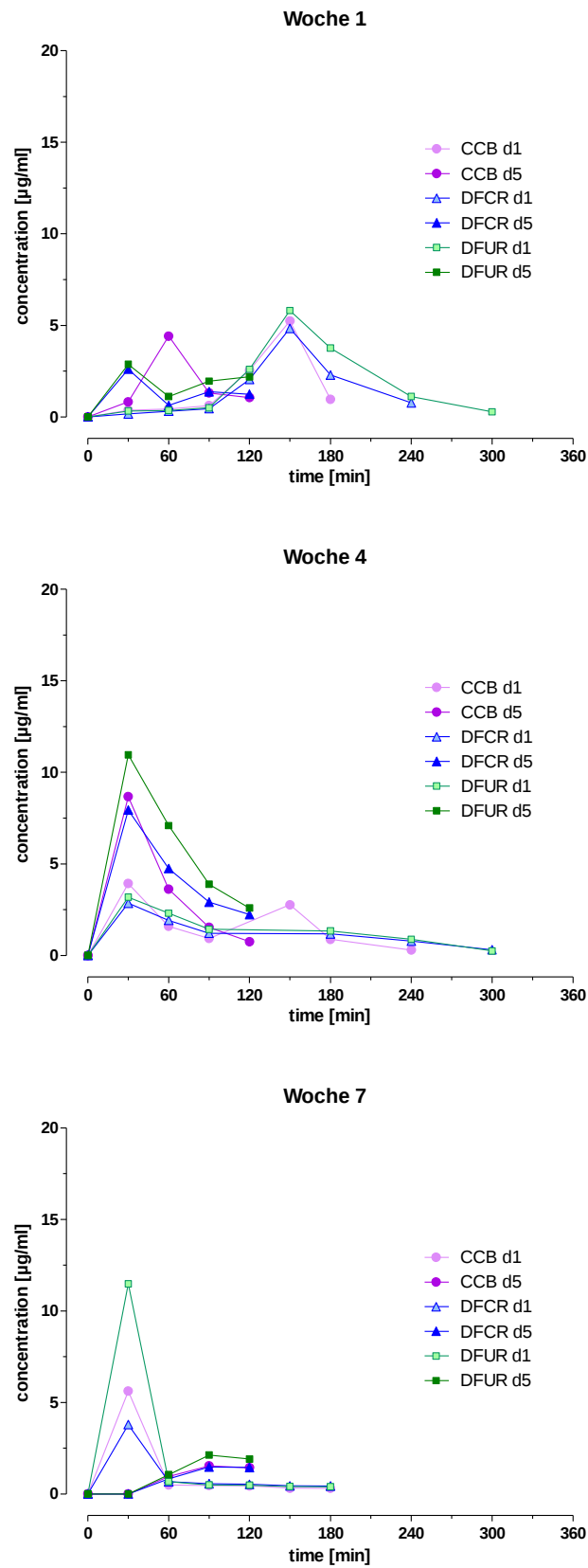


Abbildung 26: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven Arm B

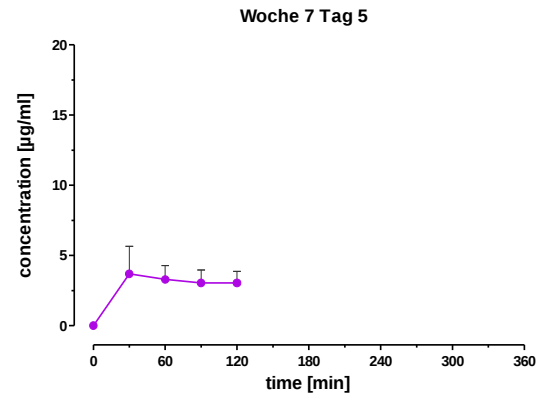
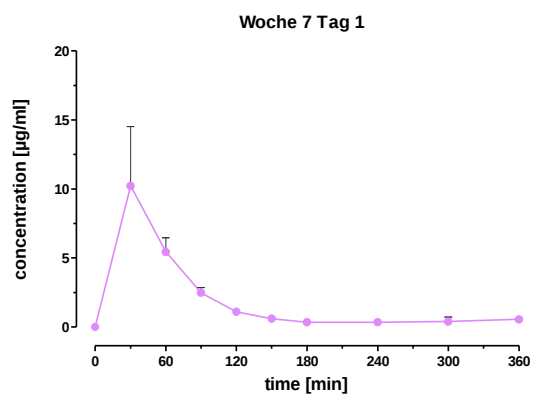
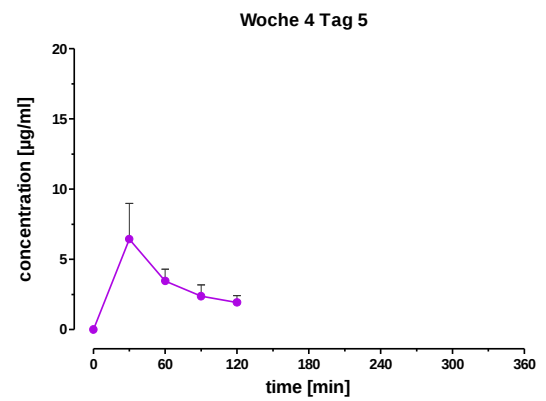
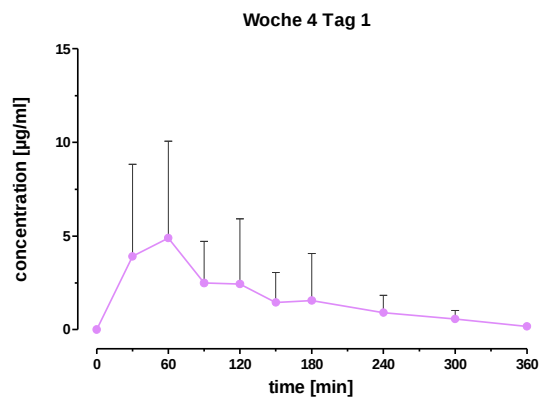
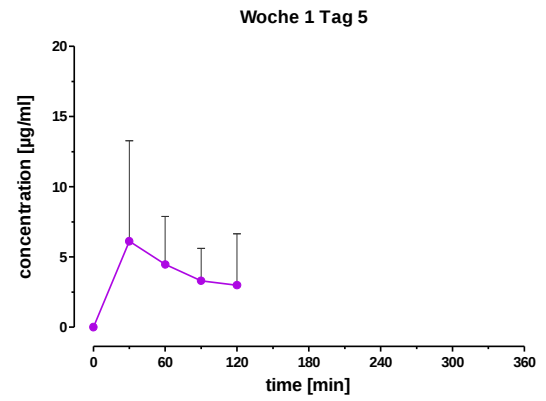
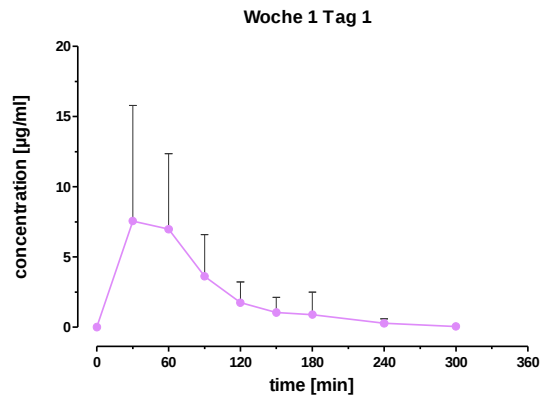
4.2.5 Mittelwertskurven der Patientenrohdaten

In diesem Kapitel sind die Konzentrations-Zeit-Kurven für das Prodrug und seine Metaboliten separat dargestellt. Jede Graphik beinhaltet die mittlere Konzentrations-Zeit-Kurve plus Standardabweichung, getrennt nach Arm, Woche und Tag.

Obwohl sich in Woche 1, Woche 4 und Woche 7 der einzelnen Arme die selben Patienten befinden und die Mittelwertskurven teilweise recht ähnlich verlaufen, variieren die Streuungen mitunter stark. Bei CCB wird die maximale Plasmakonzentration rasch, nach etwa 30-60 Minuten erreicht. Das C_{max} der Metaboliten ist im Gegensatz dazu etwas verzögert, da es ja erst aus CCB gebildet wird. Da 5'-DFCR nach dem ersten Anfluten selbst wieder zu 5'-DFUR biotransformiert wird, gibt es hier keinen großen Unterschied bei dem Erreichen des T_{max}. Man kann hier auch gut erkennen, dass der Abfall von 5'-DFUR langsamer als der von CCB vonstatten geht, da es noch länger neu gebildet wird.

CCB Mittelwertskurven

Arm A



CCB Mittelwertskurven

Arm B

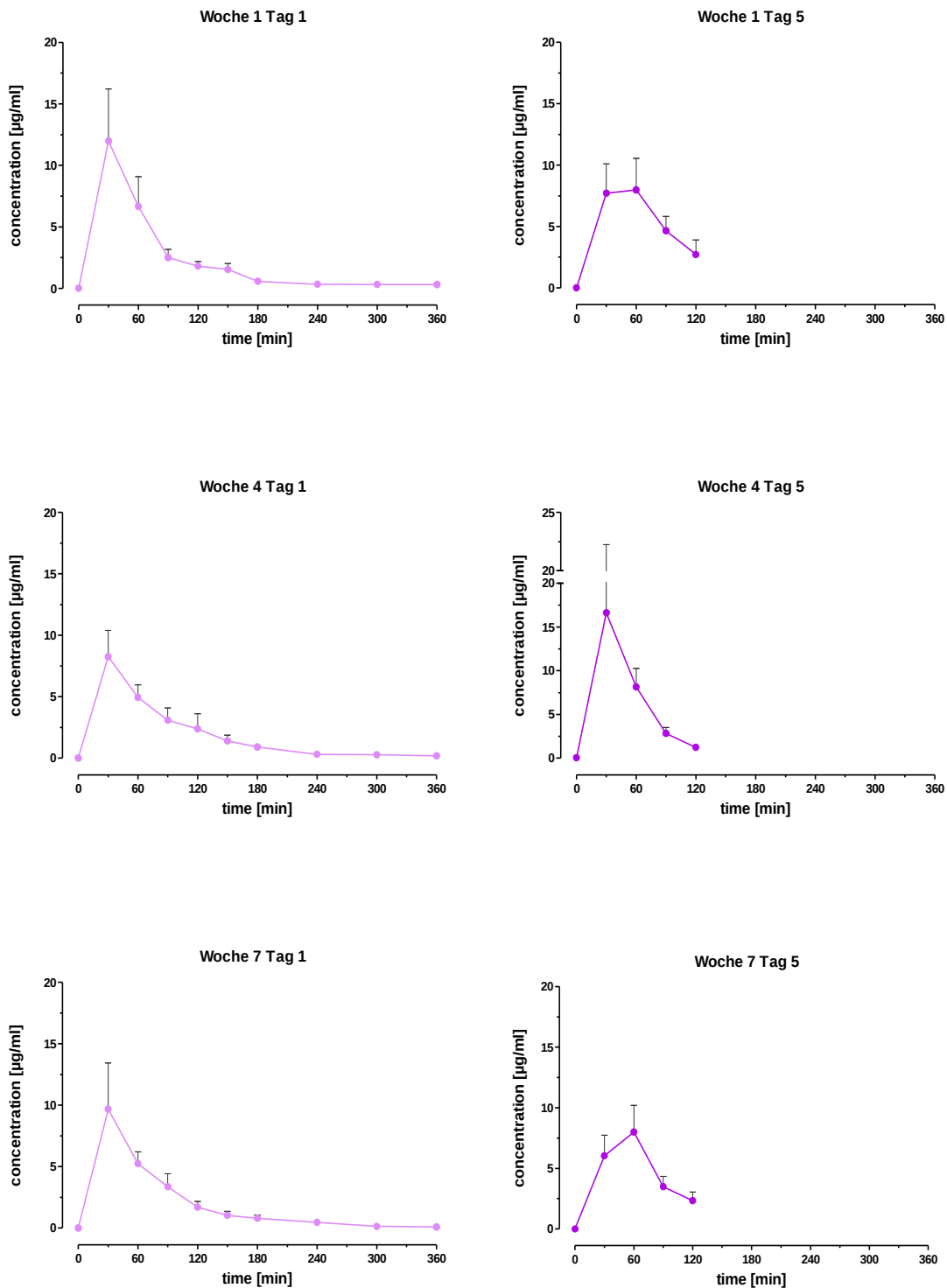
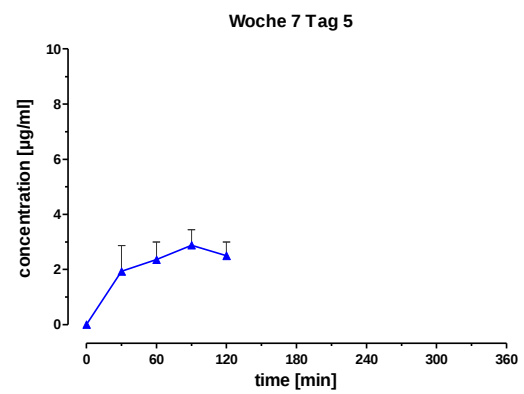
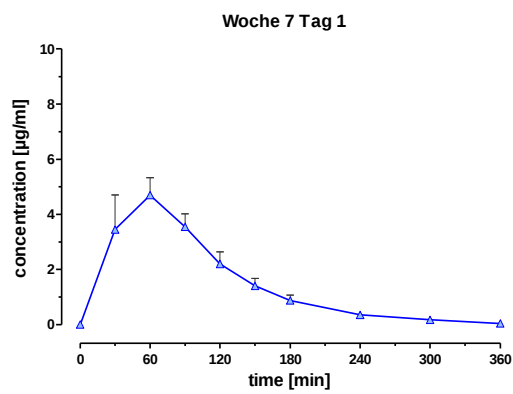
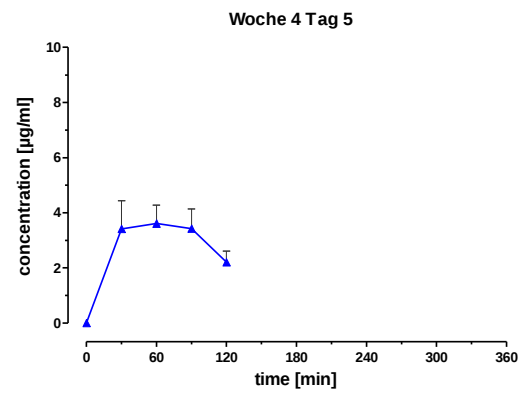
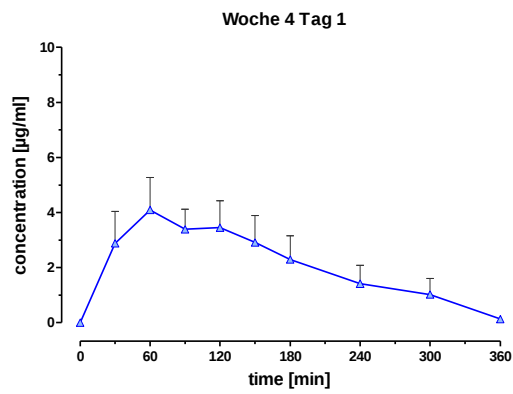
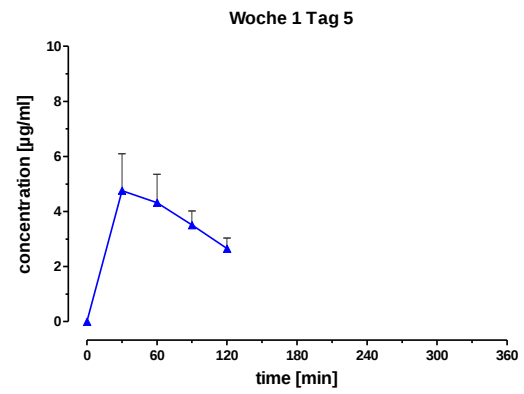
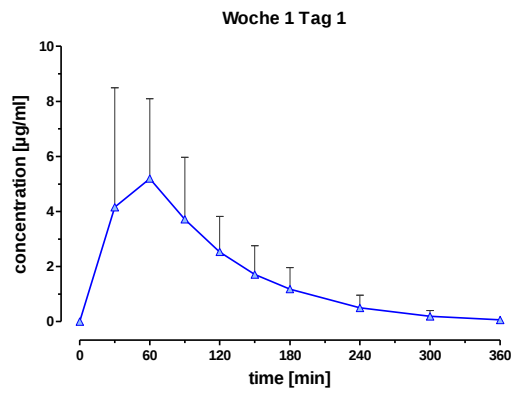


Abbildung 27: CCB – Mittelwertskurven

5'-DFCR Mittelwertskurven

Arm A



5'-DFCR Mittelwertskurven

Arm B

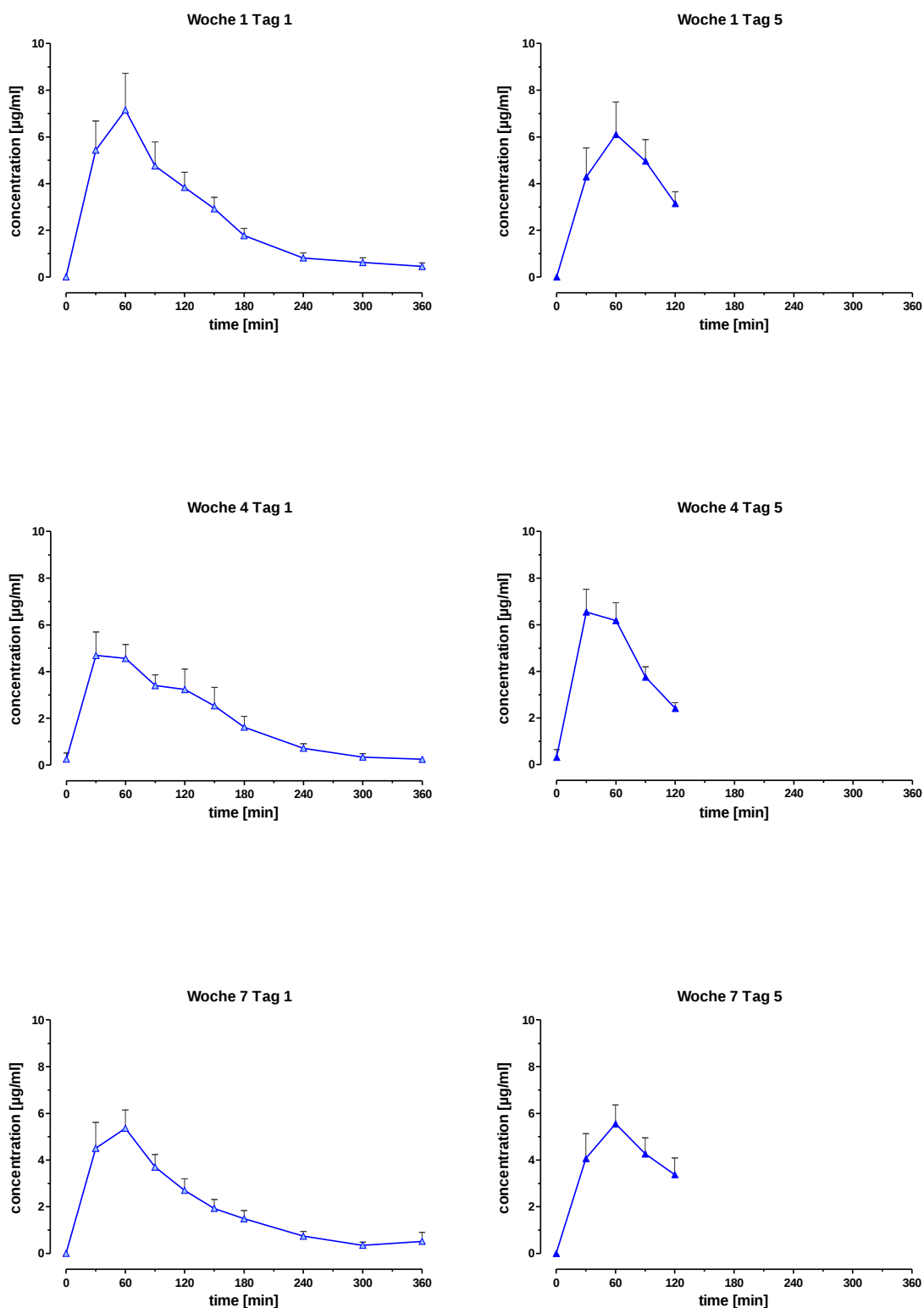
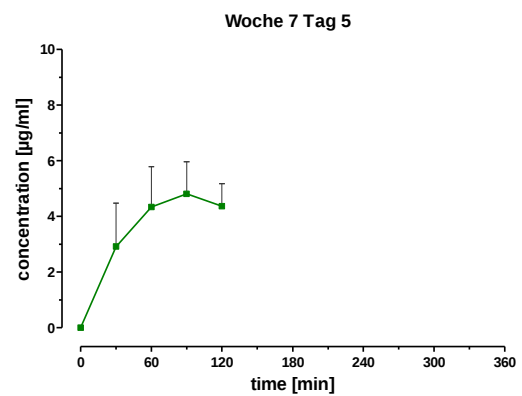
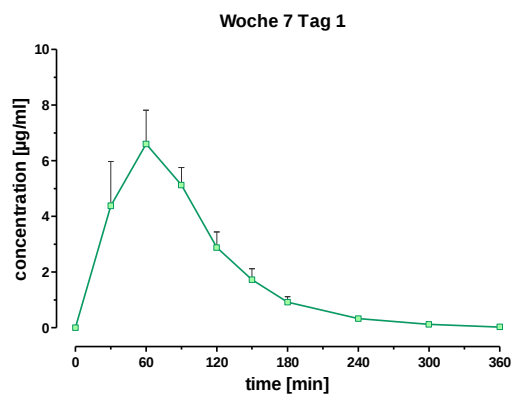
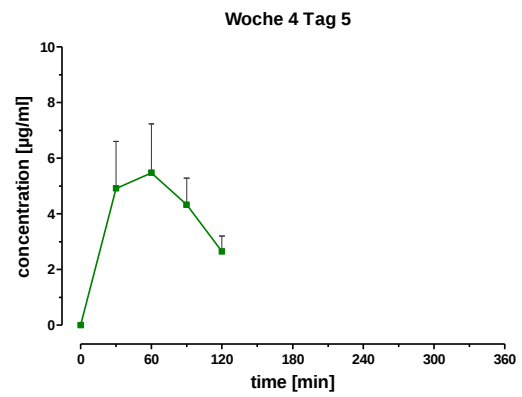
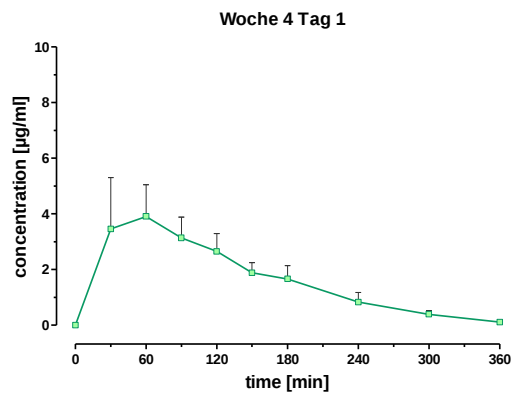
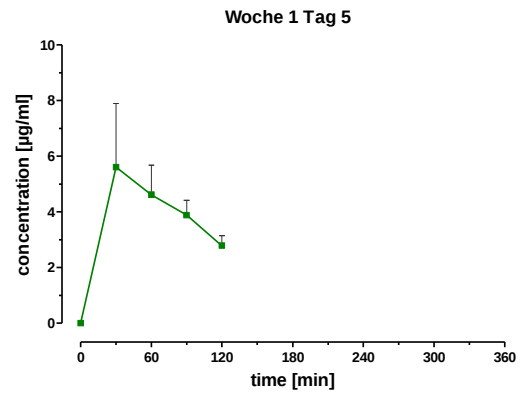
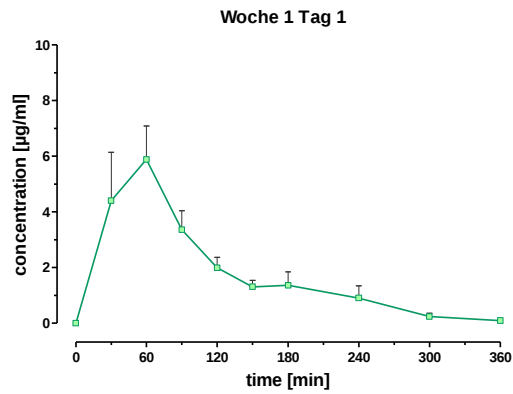


Abbildung 28: 5'-DFCR – Mittelwertskurven

5'-DFUR Mittelwertskurven

Arm A



5'-DFUR Mittelwertskurven

Arm B

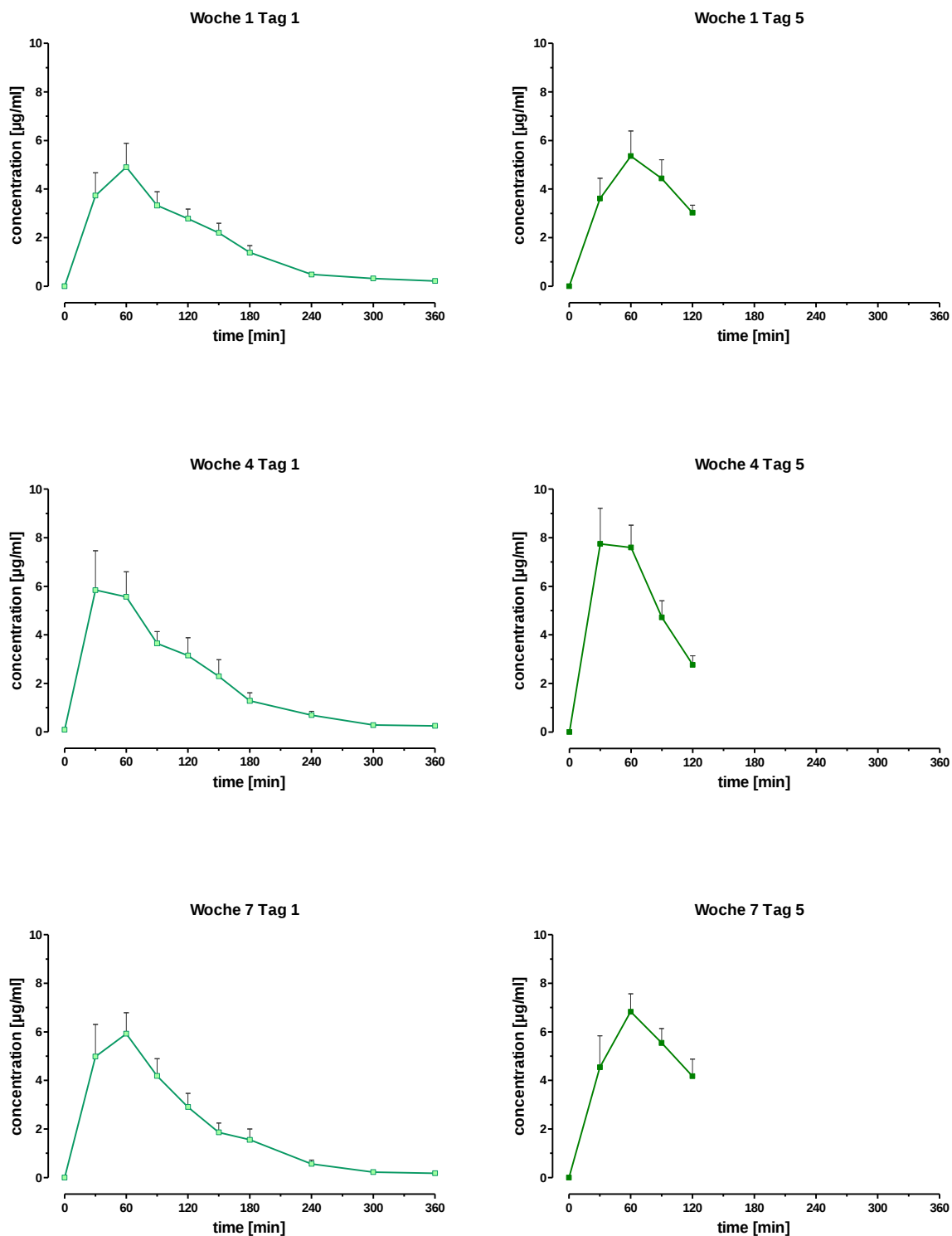


Abbildung 29: 5'-DFUR - Mittelwertskurven

4.2.6 Deskriptive Statistik der Patientenrohdaten

Die folgenden Tabellen beschreiben die deskriptive Statistik der Plasmakonzentrationsrohdaten. Tabelle 13 enthält dabei alle Daten von Capecitabin, 5'-DFCR und 5'-DFUR aus Arm A. Tabelle 14 beinhaltet alle Daten von Capecitabin, 5'-DFCR und 5'-DFUR aus Arm B. Durchgeführt wurde die Auswertung mit der Software GraphPad Prism[®] 6.0.

ERGEBNISSE

Tabelle 13: Deskriptive Statistik der Patientenrohdaten Arm A

Arm A	CCB Woche 1 Tag 1									Tag 5			
Time	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Number of values	12	12	12	12	11	10	5	1	1	12	12	12	12
Minimum	0.0	0.8270	0.1240	0.0220	0.1110	0.0350	0.0440	0.0480	0.0	0.0	0.1680	0.0350	0.0
25% Percentile	0.3918	2.408	1.065	0.3873	0.1840	0.1348	0.0585	0.0480	0.0	0.02375	1.394	1.507	0.5100
Median	5.588	6.707	3.064	1.526	0.9950	0.3930	0.1770	0.0480	0.0	3.576	4.286	2.812	1.524
75% Percentile	13.19	9.800	5.183	3.159	1.330	0.8700	0.5355	0.0480	0.0	11.81	5.633	5.029	4.491
Maximum	25.07	16.93	10.52	4.312	3.793	5.339	0.8620	0.0480	0.0	21.18	10.74	7.513	10.69
Mean	7.557	6.979	3.623	1.751	1.044	0.9003	0.2730	0.0480	0.0	6.126	4.467	3.308	2.993
Std. Deviation	8.237	5.372	2.975	1.474	1.073	1.593	0.3364	0.0	0.0	7.166	3.432	2.317	3.659
Std. Error	2.378	1.551	0.8589	0.4256	0.3237	0.5038	0.1504	0.0	0.0	2.069	0.9909	0.6687	1.056
Lower 95% CI of mean	2.323	3.566	1.733	0.8139	0.3230	-0.2393	-0.1447			1.573	2.286	1.836	0.6680
Upper 95% CI of mean	12.79	10.39	5.514	2.688	1.765	2.040	0.6907			10.68	6.648	4.780	5.318
Coefficient of variation	109.00%	76.97%	82.12%	84.22%	102.80%	176.95%	123.23%	0.00%		116.98%	76.84%	70.03%	122.26%
Geometric mean		4.792	2.292	0.9480	0.6202	0.3392	0.1593	0.0480			2.706	2.084	
Lower 95% CI of geo. mean		2.517	1.062	0.3638	0.2852	0.1163	0.03867	0.0			1.170	0.8428	
Upper 95% CI of geo. mean		9.126	4.945	2.470	1.349	0.9887	0.6559	0.0			6.258	5.151	
Skewness	0.9283	0.6736	1.069	0.5522	1.830	2.924	2.005		0.0	0.9913	0.6905	0.5892	1.518
Kurtosis	0.06938	-0.4547	1.259	-1.047	4.086	8.874	4.181		0.0	-0.01857	0.02319	-0.5252	1.135

ERGEBNISSE

Arm A	CCB Woche 4 Tag 1									Tag 5			
Time	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Number of values	12	12	12	12	12	10	4	3	2	12	12	12	12
Minimum	0.0	0.0	0.1010	0.1460	0.0760	0.0060	0.0190	0.0860	0.0480	0.0	0.0350	0.2760	0.0440
25% Percentile	0.0135	0.3243	0.6860	0.2580	0.1165	0.04025	0.0880	0.0860	0.0480	0.01275	0.5933	0.6945	0.2930
Median	2.095	1.824	2.079	1.032	0.7750	0.4200	0.8160	0.6560	0.1775	1.965	3.684	1.187	1.824
75% Percentile	6.105	10.57	3.209	3.386	3.135	2.494	1.831	0.9700	0.3070	13.62	4.807	2.561	3.153
Maximum	16.03	13.23	7.205	12.28	4.544	6.527	1.996	0.9700	0.3070	26.95	10.23	9.011	4.575
Mean	3.911	4.887	2.491	2.437	1.456	1.557	0.9118	0.5707	0.1775	6.451	3.466	2.385	1.934
Std. Deviation	4.923	5.182	2.219	3.490	1.604	2.505	0.9190	0.4481	0.1831	8.763	2.901	2.749	1.716
Std. Error	1.421	1.496	0.6407	1.007	0.4630	0.7921	0.4595	0.2587	0.1295	2.530	0.8374	0.7937	0.4954
Lower 95% CI of mean	0.7828	1.595	1.081	0.2193	0.4372	-0.2347	-0.5506	-0.5426	-1.468	0.8834	1.623	0.6380	0.8439
Upper 95% CI of mean	7.039	8.179	3.901	4.654	2.475	3.349	2.374	1.684	1.823	12.02	5.309	4.132	3.025
Coefficient of variation	125.89%	106.03%	89.11%	143.22%	110.14%	160.85%	100.80%	78.53%	103.18%	135.84%	83.70%	115.28%	88.73%
Geometric mean			1.562	1.042	0.6130	0.3060	0.3497	0.3797	0.1214		1.662	1.423	0.9793
Lower 95% CI of geo. mean			0.7399	0.4251	0.2265	0.06077	0.01220	0.01500	9.211e-007		0.5527	0.7305	0.3816
Upper 95% CI of geo. mean			3.298	2.554	1.659	1.541	10.02	9.612	15998		4.994	2.774	2.513
Skewness	1.471	0.5582	1.269	2.371	0.9487	1.683	0.3482	-0.8258		1.425	0.9205	1.839	0.3474
Kurtosis	2.250	-1.664	0.9443	6.139	-0.5575	1.250	-3.245			1.348	1.502	2.591	-1.545

ERGEBNISSE

Arm A	CCB Woche 7 Tag 1									Tag 5			
Time	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Number of values	12	12	12	12	12	11	3	2	1	12	12	12	12
Minimum	0.0	0.5290	0.5480	0.2030	0.0950	0.0440	0.0570	0.0640	0.5540	0.0	0.0540	0.1110	0.1620
25% Percentile	0.3418	2.968	1.314	0.3475	0.1365	0.0840	0.0570	0.0640	0.5540	0.0095	0.4833	0.6980	0.5595
Median	2.935	4.859	2.712	1.073	0.4075	0.1740	0.1610	0.3980	0.5540	0.3455	3.106	1.528	2.113
75% Percentile	21.09	8.269	3.450	1.865	1.077	0.6720	0.8560	0.7320	0.5540	2.997	4.702	5.419	5.602
Maximum	43.42	11.40	4.756	2.288	1.711	1.131	0.8560	0.7320	0.5540	20.23	12.03	10.03	8.102
Mean	10.22	5.442	2.478	1.116	0.6194	0.3613	0.3580	0.3980	0.5540	3.692	3.294	3.048	3.051
Std. Deviation	14.92	3.540	1.308	0.7440	0.5749	0.4189	0.4344	0.4723	0.0	6.799	3.436	3.187	2.862
Std. Error	4.307	1.022	0.3775	0.2148	0.1660	0.1263	0.2508	0.3340	0.0	1.963	0.9918	0.9200	0.8263
Lower 95% CI of mean	0.7425	3.192	1.647	0.6428	0.2541	0.07985	-0.7211	-3.846		-0.6277	1.111	1.023	1.232
Upper 95% CI of mean	19.70	7.691	3.309	1.588	0.9847	0.6427	1.437	4.642		8.012	5.477	5.073	4.870
Coefficient of variation	145.96%	65.06%	52.78%	66.70%	92.82%	115.95%	121.34%	118.68%	0.00%	184.15%	104.29%	104.56%	93.82%
Geometric mean		4.002	2.091	0.8370	0.3938	0.1943	0.1988	0.2164	0.5540		1.466	1.633	1.769
Lower 95% CI of geo. mean		2.175	1.370	0.4821	0.2030	0.08825	0.006663	4.090	0.0		0.5145	0.7125	0.8083
Upper 95% CI of geo. mean		7.364	3.190	1.453	0.7641	0.4278	5.931	1.145	0.0		4.178	3.743	3.871
Skewness	1.496	0.2856	0.1057	0.1597	1.017	1.339	1.621			2.038	1.519	1.207	0.9482
Kurtosis	0.9427	-0.9436	-0.8689	-1.592	-0.2930	0.2588				3.038	3.021	0.4717	-0.4989

ERGEBNISSE

Arm A	5'-DFCR Woche 1 Tag 1									Tag 5			
Time	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Number of values	12	12	12	12	12	12	10	6	2	12	12	12	12
Minimum	0.0	0.3940	1.040	0.8750	0.3870	0.2930	0.0470	0.0	0.0	0.0	0.0	1.545	0.9700
25% Percentile	0.2065	2.617	1.886	1.787	1.041	0.5808	0.1988	0.05775	0.0	0.0	0.8833	2.188	1.537
Median	3.083	4.805	3.825	2.283	1.495	1.074	0.3770	0.0955	0.0640	4.120	3.781	2.834	2.569
75% Percentile	7.998	7.696	4.427	2.524	2.258	1.446	0.6413	0.3975	0.1280	8.643	7.060	4.673	3.739
Maximum	11.83	9.532	9.603	5.741	4.178	2.801	1.562	0.5490	0.1280	14.01	10.44	6.980	5.199
Mean	4.158	5.195	3.715	2.537	1.714	1.182	0.5009	0.1940	0.0640	4.760	4.318	3.514	2.657
Std. Deviation	4.333	2.906	2.256	1.292	1.044	0.7816	0.4605	0.2102	0.09051	4.638	3.595	1.745	1.333
Std. Error	1.251	0.8388	0.6513	0.3730	0.3014	0.2256	0.1456	0.08580	0.0640	1.339	1.038	0.5037	0.3847
Lower 95% CI of mean	1.404	3.349	2.281	1.716	1.050	0.6856	0.1715	-0.02656	-0.7492	1.813	2.034	2.405	1.811
Upper 95% CI of mean	6.911	7.041	5.148	3.358	2.377	1.679	0.8303	0.4146	0.8772	7.706	6.602	4.623	3.504
Coefficient of variation	104.23%	55.93%	60.73%	50.94%	60.94%	66.11%	91.94%	108.33%	141.42%	97.43%	83.26%	49.66%	50.15%
Geometric mean		4.061	3.151	2.288	1.438	0.9714	0.3417					3.157	2.349
Lower 95% CI of geo. mean		2.305	2.129	1.698	0.9551	0.6367	0.1689					2.328	1.675
Upper 95% CI of geo. mean		7.153	4.663	3.084	2.166	1.482	0.6914					4.281	3.295
Skewness	0.7724	-0.01627	1.552	1.644	1.211	1.141	1.640	1.206		0.6263	0.5641	0.9068	0.5912
Kurtosis	-0.8551	-1.009	3.909	3.021	1.762	0.6141	2.499	0.3026		-0.4932	-0.6718	-0.2218	-0.5028

ERGEBNISSE

Arm A	5'-DFCRWoche 4 Tag 1									Tag 5			
Time	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Number of values	12	12	12	11	11	12	11	8	4	12	12	12	12
Minimum	0.0	0.0	0.1210	0.2190	1.138	0.3270	0.0740	0.1410	0.0880	0.0	0.0	0.1680	0.3300
25% Percentile	0.0	0.4790	1.106	2.057	1.741	0.6905	0.3540	0.1643	0.09375	0.08425	0.9633	1.369	1.212
Median	1.392	2.607	3.554	2.741	1.808	1.016	0.5320	0.4595	0.1110	2.889	4.229	3.014	1.719
75% Percentile	3.746	7.325	4.929	4.084	2.721	2.828	1.842	0.9855	0.1890	5.561	5.268	5.040	3.131
Maximum	12.90	11.38	8.953	12.41	12.49	10.92	7.670	5.030	0.2150	10.31	6.566	8.572	5.138
Mean	2.883	4.098	3.394	3.453	2.918	2.296	1.416	1.026	0.1313	3.416	3.613	3.429	2.208
Std. Deviation	4.023	4.081	2.513	3.232	3.213	2.977	2.219	1.651	0.05688	3.517	2.325	2.473	1.407
Std. Error	1.161	1.178	0.7255	0.9745	0.9689	0.8595	0.6692	0.5838	0.02844	1.015	0.6713	0.7140	0.4063
Lower 95% CI of mean	0.3266	1.505	1.797	1.282	0.7588	0.4044	-0.07462	-0.3540	0.04075	1.181	2.135	1.858	1.313
Upper 95% CI of mean	5.439	6.691	4.991	5.624	5.076	4.188	2.907	2.407	0.2218	5.651	5.090	5.001	3.102
Coefficient of variation	139.56%	99.58%	74.05%	93.60%	110.14%	129.67%	156.70%	160.87%	43.33%	102.96%	64.37%	72.12%	63.75%
Geometric mean			2.095	2.391	2.255	1.380	0.6493	0.4826	0.1236			2.363	1.789
Lower 95% CI of geo. mean			0.9140	1.216	1.487	0.7394	0.2773	0.1759	0.06695			1.179	1.124
Upper 95% CI of geo. mean			4.801	4.700	3.421	2.575	1.520	1.325	0.2280			4.734	2.847
Skewness	1.695	0.7418	0.6822	2.415	3.178	2.584	2.659	2.613	1.775	0.8641	-0.7672	0.7736	0.9382
Kurtosis	2.715	-0.8129	0.8556	6.930	10.32	7.194	7.487	7.044	3.392	-0.2190	-0.8278	0.2907	0.2612

ERGEBNISSE

Arm A	5'-DFCRWoche 7 Tag 1									Tag 5			
Time	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Number of values	12	12	12	12	12	12	11	6	2	12	12	12	12
Minimum	0.0	1.259	1.088	0.7210	0.3540	0.2190	0.1180	0.0400	0.0	0.0	0.0	0.0570	0.3060
25% Percentile	0.0	2.331	2.763	1.354	1.015	0.4605	0.1550	0.0580	0.0	0.0	0.2443	1.661	1.035
Median	1.773	5.142	3.236	1.899	1.154	0.6800	0.2790	0.1715	0.0405	0.2070	2.153	2.458	2.308
75% Percentile	5.658	6.101	4.054	2.284	1.600	1.216	0.5450	0.2753	0.0810	2.809	3.989	4.295	3.858
Maximum	11.77	7.859	8.044	6.724	4.037	2.636	0.9700	0.3540	0.0810	8.559	6.370	6.556	6.313
Mean	3.450	4.700	3.544	2.205	1.408	0.8804	0.3556	0.1750	0.0405	1.933	2.362	2.884	2.501
Std. Deviation	4.328	2.194	1.644	1.519	0.9468	0.6638	0.2638	0.1249	0.05728	3.223	2.205	1.953	1.738
Std. Error	1.249	0.6335	0.4745	0.4384	0.2733	0.1916	0.07954	0.05100	0.0405	0.9304	0.6365	0.5637	0.5017
Lower 95% CI of mean	0.7005	3.305	2.499	1.240	0.8068	0.4586	0.1784	0.04390	-0.4741	-0.1144	0.9607	1.643	1.397
Upper 95% CI of mean	6.200	6.094	4.588	3.170	2.010	1.302	0.5329	0.3061	0.5551	3.981	3.762	4.125	3.606
Coefficient of variation	125.44%	46.69%	46.39%	68.88%	67.23%	75.40%	74.17%	71.38%	141.42%	166.71%	93.36%	67.72%	69.48%
Geometric mean		4.076	3.237	1.905	1.179	0.7034	0.2825	0.1329				1.901	1.892
Lower 95% CI of geo. mean		2.761	2.424	1.360	0.7889	0.4514	0.1760	0.05347				0.8392	1.092
Upper 95% CI of geo. mean		6.017	4.322	2.670	1.761	1.096	0.4535	0.3305				4.304	3.276
Skewness	1.191	-0.3574	1.848	2.711	2.069	1.836	1.374	0.3398		1.726	0.5844	0.5442	0.8689
Kurtosis	0.2330	-1.019	5.647	8.522	5.757	4.074	1.775	-1.678		1.619	-0.8498	-0.2573	0.6139

ERGEBNISSE

Arm A	5'-DFUR Woche 1 Tag 1									Tag 5			
Time	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Number of values	12	12	12	12	12	12	8	7	5	12	12	12	12
Minimum	0.0	0.0	0.2180	0.2800	0.3170	0.2380	0.1340	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5790	0.5290
25% Percentile	0.0620	1.661	1.057	1.259	0.6798	0.3883	0.2003	0.0	0.0	0.0	0.4263	2.398	1.788
Median	1.701	6.493	3.366	2.042	1.185	0.8365	0.4465	0.1190	0.0720	3.678	4.942	4.217	2.964
75% Percentile	8.328	8.983	4.271	2.263	1.917	1.680	1.114	0.4850	0.2105	8.131	8.334	5.209	3.398
Maximum	17.68	13.51	8.344	5.126	3.059	6.218	3.866	0.8470	0.2500	28.56	9.757	6.641	5.262
Mean	4.405	5.881	3.365	1.994	1.314	1.365	0.9089	0.2440	0.0986	5.611	4.615	3.887	2.787
Std. Deviation	6.031	4.179	2.347	1.282	0.7865	1.656	1.249	0.3167	0.1099	7.916	3.689	1.839	1.238
Std. Error	1.741	1.206	0.6774	0.3700	0.2270	0.4782	0.4414	0.1197	0.04915	2.285	1.065	0.5309	0.3575
Lower 95% CI of mean	0.5723	3.226	1.874	1.180	0.8141	0.3127	-0.1349	-0.04888	-0.03786	0.5818	2.272	2.719	2.000
Upper 95% CI of mean	8.237	8.536	4.856	2.809	1.813	2.418	1.953	0.5369	0.2351	10.64	6.959	5.055	3.574
Coefficient of variation	136.94%	71.06%	69.74%	64.27%	59.86%	121.34%	137.37%	129.78%	111.46%	141.07%	79.92%	47.31%	44.44%
Geometric mean			2.345	1.567	1.103	0.8608	0.5021					3.318	2.451
Lower 95% CI of geo. mean			1.193	0.9309	0.7331	0.4682	0.2008					2.154	1.676
Upper 95% CI of geo. mean			4.608	2.638	1.658	1.583	1.256					5.109	3.586
Skewness	1.421	0.1263	0.6611	1.172	0.9140	2.640	2.403	1.416	0.6007	2.504	-0.05303	-0.2087	0.08863
Kurtosis	0.8949	-0.5794	0.5886	2.636	0.6607	7.704	6.023	1.326	-1.639	7.263	-1.686	-0.6932	0.6817

ERGEBNISSE

Arm A	5'-DFUR Woche 4 Tag 1									Tag 5			
Time	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Number of values	12	12	12	12	12	12	11	8	6	12	12	12	12
Minimum	0.0	0.0	0.2030	0.0	0.0	0.2700	0.2180	0.0620	0.0	0.0	0.0	0.0350	0.0350
25% Percentile	0.0	0.06425	0.3195	0.5105	1.333	0.6680	0.2670	0.1198	0.02775	0.0105	0.1200	0.8340	1.168
Median	0.0665	2.880	3.415	2.380	1.643	1.151	0.3640	0.2870	0.0820	1.768	3.507	4.407	2.548
75% Percentile	2.564	7.208	5.497	4.141	2.440	1.935	0.5920	0.7523	0.2298	9.686	8.448	6.968	3.942
Maximum	17.40	10.70	7.616	7.240	4.770	6.218	3.866	0.9880	0.2500	16.67	20.88	10.26	6.250
Mean	3.462	3.910	3.140	2.655	1.882	1.664	0.8342	0.3983	0.1123	4.917	5.477	4.332	2.655
Std. Deviation	6.399	3.957	2.600	2.237	1.278	1.683	1.135	0.3557	0.1015	5.840	6.090	3.288	1.917
Std. Error	1.847	1.142	0.7506	0.6456	0.3690	0.4860	0.3423	0.1258	0.04145	1.686	1.758	0.9493	0.5535
Lower 95% CI of mean	-0.6040	1.396	1.488	1.234	1.069	0.5940	0.07159	0.1009	0.005793	1.206	1.607	2.243	1.437
Upper 95% CI of mean	7.527	6.424	4.792	4.076	2.694	2.733	1.597	0.6956	0.2189	8.628	9.347	6.422	3.873
Coefficient of variation	184.85%	101.19%	82.80%	84.25%	67.93%	101.19%	136.08%	89.31%	90.38%	118.78%	111.20%	75.91%	72.22%
Geometric mean			1.664			1.144	0.4977	0.2625				2.025	1.696
Lower 95% CI of geo. mean			0.6738			0.6484	0.2663	0.1115				0.6342	0.7122
Upper 95% CI of geo. mean			4.108			2.020	0.9301	0.6177				6.463	4.037
Skewness	1.933	0.5834	0.2547	0.7105	0.9326	2.130	2.386	0.8434	0.5864	0.8474	1.511	0.1931	0.7491
Kurtosis	2.335	-1.135	-1.228	-0.07582	1.485	4.819	5.486	-0.8266	-1.615	-0.5678	2.856	-0.7813	-0.2235

ERGEBNISSE

Arm A 5'-DFUR Woche 7 Tag 1										Tag 5			
Time	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12	9	2	12	12	12	12
Minimum	0.0	0.9360	1.663	0.6110	0.2200	0.1960	0.0640	0.0300	0.0	0.0	0.0	0.0720	0.2870
25% Percentile	0.0	3.563	3.770	1.635	1.010	0.4235	0.1423	0.0590	0.0	0.0	0.3988	2.405	2.259
Median	2.182	6.432	4.554	2.599	1.334	0.7985	0.2500	0.1140	0.0295	0.4530	1.531	3.247	4.339
75% Percentile	8.199	9.044	6.592	3.286	2.111	1.197	0.5080	0.1745	0.0590	3.190	7.602	8.111	6.980
Maximum	16.21	16.05	9.473	8.129	5.485	2.611	0.9830	0.2450	0.0590	16.41	15.80	13.86	8.715
Mean	4.382	6.603	5.123	2.884	1.728	0.9228	0.3328	0.1212	0.0295	2.915	4.335	4.814	4.372
Std. Deviation	5.512	4.199	2.209	1.914	1.354	0.6851	0.2710	0.06968	0.04172	5.411	5.050	3.976	2.797
Std. Error	1.591	1.212	0.6376	0.5526	0.3909	0.1978	0.07822	0.02323	0.0295	1.562	1.458	1.148	0.8076
Lower 95% CI of mean	0.8799	3.935	3.719	1.668	0.8672	0.4875	0.1607	0.06766	-0.3453	-0.5225	1.127	2.288	2.595
Upper 95% CI of mean	7.884	9.271	6.526	4.101	2.588	1.358	0.5050	0.1748	0.4043	6.353	7.543	7.341	6.150
Coefficient of variation	125.79%	63.59%	43.12%	66.37%	78.38%	74.24%	81.41%	57.48%	141.42%	185.60%	116.49%	82.59%	63.98%
Geometric mean		5.213	4.687	2.418	1.350	0.7249	0.2513	0.1016				2.979	3.079
Lower 95% CI of geo. mean		3.140	3.509	1.618	0.8269	0.4521	0.1524	0.06071				1.264	1.557
Upper 95% CI of geo. mean		8.655	6.261	3.615	2.204	1.162	0.4145	0.1702				7.024	6.088
Skewness	1.214	0.8332	0.7968	2.006	2.161	1.510	1.478	0.4859		2.050	1.144	1.214	0.003880
Kurtosis	0.4398	1.031	0.3682	5.304	5.675	2.495	1.879	-0.4653		3.252	0.7235	1.050	-1.267

Tabelle 14: Deskriptive Statistik der Patientenrohdaten Arm B

Arm B	CCB Woche 1 Tag 1									Tag 5			
Time	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Number of values	12	12	12	12	11	11	7	4	3	12	12	12	12
Minimum	0.0	0.0	0.3420	0.0630	0.1140	0.0220	0.0380	0.0290	0.0600	0.2570	0.6780	0.6340	0.1550
25% Percentile	1.213	1.644	0.7100	0.5800	0.2760	0.0410	0.0570	0.05025	0.0600	0.8943	2.816	0.9973	0.2605
Median	6.753	3.660	1.499	2.020	1.004	0.4400	0.1460	0.2900	0.3930	5.723	4.580	3.232	1.085
75% Percentile	20.86	8.115	3.562	2.558	2.706	0.9600	0.7980	0.6393	0.4850	13.40	11.68	8.921	4.097
Maximum	49.86	28.13	6.946	4.160	5.238	1.695	1.134	0.6970	0.4850	27.81	32.98	11.32	14.18
Mean	11.98	6.668	2.509	1.817	1.538	0.5708	0.3426	0.3265	0.3127	7.717	7.977	4.648	2.716
Std. Deviation	14.67	8.379	2.337	1.301	1.584	0.5503	0.4393	0.3111	0.2236	8.269	8.897	4.107	4.110
Std. Error	4.236	2.419	0.6747	0.3755	0.4776	0.1659	0.1661	0.1556	0.1291	2.387	2.568	1.185	1.186
Lower 95% CI of mean	2.660	1.345	1.024	0.9910	0.4739	0.2011	-0.06375	-0.1686	-0.2428	2.464	2.324	2.039	0.1043
Upper 95% CI of mean	21.30	11.99	3.994	2.644	2.602	0.9405	0.7489	0.8216	0.8681	12.97	13.63	7.257	5.327
Coefficient of variation	122.45%	125.65%	93.14%	71.57%	102.99%	96.40%	128.25%	95.29%	71.51%	107.14%	111.54%	88.36%	151.35%
Geometric mean			1.652	1.181	0.8416	0.2762	0.1612	0.1810	0.2253	3.750	5.101	2.871	1.044
Lower 95% CI of geo. mean			0.8839	0.5468	0.3548	0.09960	0.04738	0.01812	0.01292	1.487	2.707	1.425	0.4103
Upper 95% CI of geo. mean			3.086	2.552	1.996	0.7658	0.5487	1.809	3.929	9.456	9.614	5.783	2.657
Skewness	1.827	1.964	1.197	0.3516	1.423	0.8741	1.384	0.3906	-1.408	1.469	2.330	0.5775	2.318
Kurtosis	3.399	3.515	0.3218	-0.7195	1.855	-0.07144	0.3552	-3.150		2.062	5.996	-1.425	5.718

ERGEBNISSE

Arm B	CCB Woche 4 Tag 1									Tag 5			
Time	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Number of values	12	12	12	11	12	8	6	1	1	12	12	11	11
Minimum	0.4400	1.280	0.5640	0.1740	0.0440	0.0250	0.1930	0.2720	0.2000	0.5930	1.660	0.6150	0.2120
25% Percentile	2.131	2.659	0.7798	0.2500	0.0840	0.3380	0.2193	0.2720	0.2000	4.941	2.533	0.7700	0.2220
Median	6.645	4.072	1.703	0.9890	0.7415	0.9235	0.2425	0.2720	0.2000	7.977	5.534	2.208	0.8900
75% Percentile	10.89	6.240	4.254	2.557	2.597	1.442	0.3858	0.2720	0.2000	22.24	12.74	4.952	1.743
Maximum	25.00	14.14	12.28	14.28	5.314	1.784	0.6400	0.2720	0.2000	66.62	26.65	6.749	4.173
Mean	8.259	4.951	3.089	2.391	1.407	0.9153	0.3078	0.2720	0.2000	16.62	8.136	2.832	1.224
Std. Deviation	7.393	3.545	3.474	4.079	1.642	0.6067	0.1667	0.0	0.0	19.50	7.358	2.250	1.158
Std. Error	2.134	1.023	1.003	1.230	0.4741	0.2145	0.06804	0.0	0.0	5.628	2.124	0.6783	0.3492
Lower 95% CI of mean	3.562	2.699	0.8817	-0.3490	0.3634	0.4080	0.1329	0.0000e	0.0000e	4.237	3.461	1.320	0.4462
Upper 95% CI of mean	12.96	7.203	5.296	5.131	2.450	1.422	0.4827	0.0000e	0.0000e	29.01	12.81	4.343	2.002
Coefficient of variation	89.51%	71.59%	112.46%	170.58%	116.74%	66.29%	54.14%	0.00%	0.00%	117.28%	90.44%	79.45%	94.60%
Geometric mean	5.153	4.020	1.923	0.9871	0.5159	0.5522	0.2814	0.2720	0.2000	9.120	5.755	1.993	0.8183
Lower 95% CI of geo. mean	2.452	2.614	1.026	0.3981	0.1734	0.1635	0.1795	0.0	0.0	4.150	3.300	1.072	0.4215
Upper 95% CI of geo. mean	10.83	6.180	3.605	2.448	1.535	1.865	0.4413	0.0	0.0	20.04	10.04	3.707	1.588
Skewness	1.323	1.722	2.008	2.943	1.316	-0.1735	2.202			1.920	1.639	0.5843	1.815
Kurtosis	1.389	3.596	4.105	9.149	1.541	-0.5528	5.030			3.425	2.766	-1.307	3.925

ERGEBNISSE

Arm B	CCB Woche 7 Tag 1									Tag 5			
Time	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Number of values	12	12	12	12	12	11	6	2	2	12	12	12	12
Minimum	0.0	0.4940	0.3260	0.1050	0.0380	0.0440	0.2410	0.0	0.0	0.0	0.9660	0.5830	0.1460
25% Percentile	0.8090	1.750	0.8530	0.5803	0.2503	0.1390	0.2673	0.0	0.0	1.219	2.832	1.251	0.4473
Median	6.724	5.186	2.370	1.431	0.4150	0.4120	0.4355	0.1440	0.0885	4.646	4.048	2.090	1.344
75% Percentile	10.90	8.131	3.131	2.292	1.448	1.058	0.6840	0.2880	0.1770	9.745	12.99	6.417	4.108
Maximum	43.17	9.797	11.27	6.220	3.438	3.131	0.7290	0.2880	0.1770	20.00	22.25	9.506	8.359
Mean	9.678	5.254	3.364	1.698	1.036	0.7918	0.4643	0.1440	0.0885	6.042	7.993	3.492	2.330
Std. Deviation	13.02	3.290	3.653	1.630	1.177	0.9299	0.2022	0.2036	0.1252	5.892	7.656	2.959	2.523
Std. Error	3.759	0.9498	1.055	0.4705	0.3397	0.2804	0.08255	0.1440	0.08850	1.701	2.210	0.8542	0.7285
Lower 95% CI of mean	1.405	3.164	1.043	0.6629	0.2887	0.1671	0.2521	-1.686	-1.036	2.299	3.129	1.612	0.7262
Upper 95% CI of mean	17.95	7.345	5.685	2.734	1.784	1.417	0.6765	1.974	1.213	9.786	12.86	5.372	3.933
Coefficient of variation	134.54%	62.62%	108.59%	95.96%	113.54%	117.44%	43.55%	141.42%	141.42%	97.51%	95.78%	84.72%	108.33%
Geometric mean		3.861	2.027	1.088	0.5161	0.4111	0.4270				5.186	2.417	1.244
Lower 95% CI of geo. mean		2.098	1.012	0.5366	0.2167	0.1734	0.2649				2.754	1.338	0.5563
Upper 95% CI of geo. mean		7.105	4.063	2.204	1.229	0.9747	0.6884				9.764	4.365	2.780
Skewness	1.943	-0.1250	1.725	2.119	1.413	1.859	0.3181			1.242	1.189	0.9011	1.428
Kurtosis	3.577	-1.426	1.914	5.642	0.8868	3.594	-1.875			1.596	0.05813	-0.4524	1.649

ERGEBNISSE

Arm B	5'-DFCR Woche 1 Tag 1									Tag 5			
Time	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12	6	4	12	12	12	12
Minimum	0.0	0.0	0.0810	1.162	1.138	0.5690	0.2660	0.2530	0.1720	0.0	0.6330	1.384	0.2460
25% Percentile	0.9708	3.869	1.727	2.053	1.604	1.233	0.3553	0.2853	0.1880	0.8020	2.183	2.607	2.124
Median	5.113	4.756	4.921	3.622	2.862	1.411	0.6935	0.4295	0.4360	2.818	4.425	4.069	2.724
75% Percentile	9.142	11.21	7.176	5.272	3.605	2.176	0.8820	0.9575	0.7553	7.766	11.07	8.118	4.727
Maximum	11.73	17.11	11.70	8.875	6.953	4.620	2.990	1.589	0.7950	13.47	14.05	11.19	6.182
Mean	5.435	7.150	4.761	3.838	2.930	1.779	0.8170	0.6240	0.4598	4.294	6.110	4.968	3.151
Std. Deviation	4.300	5.449	3.560	2.230	1.674	1.059	0.7453	0.5035	0.3035	4.288	4.809	3.180	1.745
Std. Error	1.241	1.573	1.028	0.6438	0.4832	0.3058	0.2152	0.2055	0.1517	1.238	1.388	0.9180	0.5036
Lower 95% CI of mean	2.703	3.688	2.499	2.421	1.867	1.106	0.3434	0.09562	-0.02318	1.570	3.054	2.947	2.043
Upper 95% CI of mean	8.167	10.61	7.023	5.255	3.993	2.452	1.291	1.152	0.9427	7.019	9.165	6.988	4.260
Coefficient of variation	79.11%	76.20%	74.78%	58.11%	57.12%	59.56%	91.23%	80.69%	66.01%	99.84%	78.71%	64.01%	55.36%
Geometric mean			2.801	3.280	2.554	1.557	0.6329	0.5040	0.3785		4.172	4.085	2.508
Lower 95% CI of geo. mean			1.130	2.246	1.807	1.113	0.4062	0.2479	0.1157		2.190	2.665	1.453
Upper 95% CI of geo. mean			6.945	4.790	3.610	2.178	0.9862	1.025	1.238		7.947	6.261	4.329
Skewness	0.1635	0.4751	0.4527	0.9799	1.327	1.925	2.570	1.879	0.1938	1.153	0.6348	0.8960	0.3016
Kurtosis	-1.345	-0.7861	-0.4638	0.8529	1.984	4.569	7.516	3.563	-4.479	0.3795	-1.088	-0.2769	-0.3768

ERGEBNISSE

Arm B	5'-DFCRWoche 4 Tag 1									Tag 5			
Time	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Number of values	12	12	12	11	11	12	11	7	1	12	12	12	12
Minimum	0.1890	1.384	1.219	1.296	0.8010	0.4240	0.1680	0.0270	0.2460	0.0	3.296	1.862	1.071
25% Percentile	1.884	3.042	2.090	1.663	1.091	0.8305	0.3400	0.0710	0.2460	4.453	4.256	2.638	1.651
Median	4.280	4.303	3.012	2.276	1.481	1.086	0.6870	0.1890	0.2460	6.419	5.174	3.465	2.426
75% Percentile	8.516	6.163	4.449	3.455	3.128	1.726	0.8180	0.4980	0.2460	8.115	8.408	4.559	3.128
Maximum	9.680	8.064	6.906	11.67	10.04	6.290	2.545	1.114	0.2460	12.23	11.47	6.875	4.030
Mean	4.693	4.563	3.404	3.235	2.534	1.619	0.7153	0.3424	0.2460	6.547	6.180	3.760	2.415
Std. Deviation	3.487	2.069	1.573	2.917	2.631	1.622	0.6559	0.3748	0.0	3.354	2.648	1.536	0.8738
Std. Error	1.006	0.5972	0.4540	0.8795	0.7933	0.4683	0.1978	0.1416	0.0	0.9683	0.7644	0.4435	0.2522
Lower 95% CI of mean	2.478	3.249	2.405	1.275	0.7662	0.5878	0.2746	0.004169	0.0000e+000	4.416	4.498	2.784	1.860
Upper 95% CI of mean	6.909	5.877	4.403	5.195	4.301	2.649	1.156	0.6890	0.0000e+000	8.678	7.863	4.736	2.970
Coefficient of variation	74.29%	45.33%	46.20%	90.18%	103.84%	100.23%	91.70%	109.44%	0.00%	51.24%	42.85%	40.86%	36.19%
Geometric mean	2.962	4.071	3.082	2.615	1.891	1.195	0.5432	0.1971	0.2460		5.722	3.493	2.260
Lower 95% CI of geo. mean	1.357	2.905	2.279	1.741	1.166	0.7383	0.3285	0.06316	0.0		4.434	2.709	1.762
Upper 95% CI of geo. mean	6.468	5.705	4.168	3.929	3.068	1.935	0.8984	0.6151	0.0		7.386	4.505	2.899
Skewness	0.1752	0.1503	0.8787	2.849	2.734	2.530	2.476	1.791		0.008029	0.9623	0.8939	0.1729
Kurtosis	-1.736	-0.8224	0.8749	8.721	8.097	6.988	7.127	3.390		0.5313	-0.2669	0.2983	-0.6470

ERGEBNISSE

Arm B	5'-DFCRWoche 7 Tag 1									Tag 5			
Time	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Number of values	12	12	12	12	12	12	11	8	2	12	12	12	12
Minimum	0.0	0.6730	0.5590	0.5290	0.4410	0.4040	0.1310	0.0540	0.1250	0.0	0.8350	1.478	1.054
25% Percentile	1.006	3.896	2.119	1.319	0.7293	0.5088	0.2460	0.08675	0.1250	0.4573	3.939	2.512	1.586
Median	3.148	5.562	3.319	2.287	1.810	1.140	0.5620	0.2555	0.5170	3.773	5.167	3.465	2.438
75% Percentile	7.856	6.584	5.428	4.018	2.521	1.985	1.418	0.4625	0.9090	6.678	7.054	6.285	4.323
Maximum	10.77	10.31	6.471	6.455	4.943	4.108	2.182	1.232	0.9090	11.56	11.27	9.337	8.418
Mean	4.509	5.363	3.701	2.706	1.929	1.483	0.7425	0.3510	0.5170	4.068	5.554	4.267	3.378
Std. Deviation	3.859	2.720	1.845	1.688	1.314	1.225	0.6585	0.3859	0.5544	3.699	2.814	2.355	2.474
Std. Error	1.114	0.7852	0.5327	0.4874	0.3793	0.3537	0.1985	0.1364	0.3920	1.068	0.8122	0.6798	0.7141
Lower 95% CI of mean	2.057	3.634	2.528	1.634	1.094	0.7046	0.3001	0.02839	-4.464	1.718	3.767	2.771	1.806
Upper 95% CI of mean	6.961	7.091	4.873	3.779	2.763	2.261	1.185	0.6736	5.498	6.418	7.342	5.763	4.949
Coefficient of variation	85.60%	50.73%	49.87%	62.38%	68.14%	82.61%	88.69%	109.94%	107.23%	90.93%	50.66%	55.19%	73.24%
Geometric mean		4.459	3.139	2.220	1.519	1.111	0.5165	0.2229	0.3371		4.758	3.733	2.735
Lower 95% CI of geo. mean		2.778	2.035	1.424	0.9364	0.6718	0.2796	0.09482	1.131		3.128	2.649	1.799
Upper 95% CI of geo. mean		7.156	4.843	3.459	2.463	1.836	0.9541	0.5240	100421		7.238	5.262	4.158
Skewness	0.4192	0.1189	0.0001836	0.9628	0.9944	1.364	1.262	2.080		0.5864	0.6430	1.027	1.400
Kurtosis	-1.339	0.1230	-1.042	0.8136	1.135	0.9592	0.8079	4.682		-0.4117	0.7273	0.3665	0.9079

ERGEBNISSE

Arm B 5'-DFUR Woche 1 Tag 1										Tag 5			
Time	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12	7	5	12	12	12	12
Minimum	0.0	0.0	0.2920	1.198	0.8090	0.4900	0.0990	0.1090	0.0250	0.0	1.114	1.772	1.381
25% Percentile	0.7053	2.645	1.966	1.612	1.181	0.6575	0.2265	0.2250	0.0620	0.9823	1.813	2.092	2.216
Median	3.016	4.540	3.159	2.489	1.964	1.146	0.4155	0.2820	0.2130	2.586	4.750	4.096	2.967
75% Percentile	6.315	7.422	5.121	3.807	2.465	1.376	0.7238	0.4210	0.3885	6.433	7.582	5.437	3.883
Maximum	10.07	10.75	6.094	5.567	5.817	3.760	1.116	0.5200	0.4900	8.161	11.49	9.748	4.983
Mean	3.736	4.905	3.328	2.787	2.202	1.390	0.4831	0.3211	0.2228	3.614	5.357	4.441	3.028
Std. Deviation	3.244	3.376	1.935	1.366	1.370	0.9796	0.3258	0.1393	0.1803	2.885	3.596	2.666	1.076
Std. Error	0.9366	0.9744	0.5586	0.3943	0.3955	0.2828	0.09405	0.05265	0.08064	0.8328	1.038	0.7696	0.3107
Lower 95% CI of mean	1.674	2.761	2.099	1.919	1.331	0.7679	0.2761	0.1923	-0.0011	1.781	3.072	2.747	2.344
Upper 95% CI of mean	5.797	7.050	4.557	3.655	3.072	2.013	0.6901	0.4500	0.4467	5.447	7.642	6.135	3.711
Coefficient of variation	86.85%	68.82%	58.14%	49.00%	62.24%	70.46%	67.44%	43.38%	80.93%	79.82%	67.13%	60.04%	35.55%
Geometric mean			2.501	2.502	1.896	1.150	0.3822	0.2902	0.1493		4.114	3.802	2.842
Lower 95% CI of geo. mean			1.360	1.837	1.327	0.7718	0.2375	0.1790	0.03562		2.439	2.631	2.230
Upper 95% CI of geo. mean			4.599	3.407	2.707	1.715	0.6152	0.4703	0.6256		6.942	5.493	3.622
Skewness	0.6461	0.2244	-0.1317	0.8306	1.797	1.693	0.7629	-0.07609	0.6896	0.3923	0.5610	1.113	0.1825
Kurtosis	-0.5064	-0.7563	-1.041	-0.1142	4.088	2.561	-0.4186	-0.6134	0.1339	-1.439	-0.6263	0.4529	-0.7910

ERGEBNISSE

Arm B	5'-DFUR Woche 4 Tag 1									Tag 5			
Time	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Number of values	12	12	12	11	11	12	10	7	4	12	12	12	12
Minimum	0.1340	0.8420	1.433	1.455	0.7130	0.2400	0.1290	0.0400	0.1010	0.0	3.282	2.552	1.245
25% Percentile	1.415	2.392	2.591	1.577	0.8000	0.4588	0.2515	0.1490	0.1098	4.296	5.467	2.956	1.760
Median	3.432	5.466	3.005	2.790	1.970	1.151	0.6325	0.1910	0.2005	7.341	7.038	3.645	2.512
75% Percentile	9.669	7.117	4.041	3.587	2.525	1.484	1.116	0.5590	0.4413	10.42	9.296	7.134	3.470
Maximum	17.85	13.59	6.926	9.988	8.520	4.376	1.594	0.6340	0.5000	19.49	13.71	9.173	5.337
Mean	5.841	5.565	3.645	3.149	2.291	1.285	0.6962	0.2851	0.2505	7.744	7.596	4.720	2.772
Std. Deviation	5.619	3.561	1.701	2.428	2.254	1.150	0.4844	0.2229	0.1807	5.078	3.184	2.393	1.282
Std. Error	1.622	1.028	0.4910	0.7320	0.6796	0.3319	0.1532	0.08423	0.09033	1.466	0.9192	0.6907	0.3701
Lower 95% CI of mean	2.271	3.303	2.565	1.518	0.7769	0.5542	0.3497	0.07903	-0.03698	4.517	5.573	3.199	1.957
Upper 95% CI of mean	9.411	7.828	4.726	4.780	3.806	2.015	1.043	0.4913	0.5380	10.97	9.619	6.240	3.587
Coefficient of variation	96.20%	63.98%	46.66%	77.09%	98.38%	89.49%	69.58%	78.16%	72.12%	65.58%	41.92%	50.70%	46.25%
Geometric mean	2.905	4.416	3.327	2.640	1.684	0.9337	0.5263	0.2091	0.2065		6.998	4.252	2.534
Lower 95% CI of geo. mean	1.101	2.693	2.510	1.799	0.9998	0.5479	0.2857	0.08893	0.06631		5.325	3.169	1.920
Upper 95% CI of geo. mean	7.665	7.244	4.409	3.875	2.836	1.591	0.9695	0.4914	0.6434		9.196	5.704	3.344
Skewness	0.9955	0.8731	1.176	2.582	2.432	1.964	0.5564	0.9160	1.209	0.9072	0.7086	1.042	1.101
Kurtosis	0.1988	1.095	0.7562	7.527	6.697	4.587	-0.5999	-0.7407	0.7250	1.686	0.03517	-0.4969	0.4016

ERGEBNISSE

Arm B	5'-DFUR Woche 7 Tag 1									Tag 5			
Time	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Number of values	12	12	12	12	12	12	11	8	3	12	12	12	12
Minimum	0.0	0.6780	0.4900	0.4880	0.4160	0.3220	0.0840	0.0	0.1010	0.0	1.057	2.134	1.515
25% Percentile	0.5530	3.148	2.565	1.579	0.6980	0.3678	0.1630	0.02175	0.1010	0.4373	5.973	3.518	1.949
Median	4.066	6.911	3.526	2.074	1.430	1.103	0.3790	0.1905	0.2180	3.920	6.730	5.903	4.019
75% Percentile	9.884	7.984	6.057	4.482	3.249	2.519	0.9110	0.4675	0.2350	7.682	9.330	6.862	5.927
Maximum	12.20	9.609	8.698	6.535	4.181	5.597	1.720	0.5450	0.2350	13.16	9.943	9.213	9.649
Mean	4.982	5.925	4.185	2.907	1.864	1.558	0.5643	0.2254	0.1847	4.543	6.832	5.544	4.174
Std. Deviation	4.589	2.982	2.465	1.962	1.321	1.558	0.5314	0.2171	0.07295	4.487	2.550	2.064	2.440
Std. Error	1.325	0.8608	0.7117	0.5664	0.3812	0.4499	0.1602	0.07674	0.04212	1.295	0.7362	0.5960	0.7043
Lower 95% CI of mean	2.067	4.031	2.619	1.660	1.025	0.5683	0.2073	0.04390	0.003439	1.692	5.212	4.233	2.624
Upper 95% CI of mean	7.898	7.820	5.752	4.154	2.703	2.549	0.9213	0.4068	0.3659	7.393	8.452	6.856	5.724
Coefficient of variation	92.11%	50.32%	58.91%	67.50%	70.86%	100.00%	94.18%	96.31%	39.51%	98.77%	37.33%	37.23%	58.45%
Geometric mean		4.716	3.390	2.320	1.428	1.015	0.3583		0.1730		6.079	5.143	3.569
Lower 95% CI of geo. mean		2.748	2.078	1.452	0.8633	0.5461	0.1780		0.05416		4.130	3.923	2.452
Upper 95% CI of geo. mean		8.092	5.532	3.708	2.364	1.886	0.7215		0.5524		8.947	6.742	5.196
Skewness	0.4860	-0.7797	0.5938	0.9062	0.5823	1.756	1.154	0.7015	-1.627	0.6053	-0.8880	-0.03537	0.9935
Kurtosis	-1.340	-0.6743	-0.3783	-0.3575	-1.185	3.442	0.6674	-0.9135		-0.8103	1.223	-0.5225	0.7879

4.3 Pharmakokinetische Parameter (NCA)

4.3.1 Pharmakokinetische Berechnungen

In den nachfolgenden Tabellen sind die pharmakokinetischen Berechnungen der Non-Kompartiment-Analyse der Plasmakonzentrationsrohdaten enthalten. Durchgeführt wurden diese Berechnungen mit der Software Phoenix WinNonlin[®] 6.1.

ERGEBNISSE

Tabelle 15: NCA Ergebnisse CCB

	Pat ID	Rsq	Corr_XY	Tmax (min)	Cmax (ug/ml)	Tlast (min)	Clast (ug/ml)	Lambda z (1/min)	HL Lambda z (min)	AUClast (min *ug/ml)	AUCINF (min*ug/ml)	AUC 0-120 (min*ug/ml)	AUCExt rap (%)	Vz_F (l)	Cl_F (l/h)	MRTlast (min)
Arm A Woche 1 Tag 1	1	0.9877	-0.9938	90	5.095	180	0.2340	0.0526	13.175	378.18	382.63	293.48	1.162	82.96	261.87	97.64
	4	0.9743	-0.9871	30	8.843	180	0.0440	0.0405	17.107	350.53	351.62	339.15	0.309	137.57	334.45	47.30
	5	n.b.	n.b.	180	5.339	240	0.8620	n.b.	n.b.	541.28	n.b.	143.45	n.b.	n.b.	n.b.	151.14
	8	0.9988	-0.9994	30	25.070	180	0.1650	0.0328	21.122	1122.53	1127.56	1091.97	0.446	51.08	100.57	48.56
	11	0.9941	-0.9971	60	8.482	150	0.1110	0.0325	21.332	324.33	327.75	318.83	1.042	153.06	298.40	60.18
	12	0.9997	-0.9999	30	10.688	240	0.1770	0.0188	36.839	824.98	834.39	740.59	1.127	103.82	117.21	68.44
	16	0.9991	-0.9996	30	14.018	180	0.0350	0.0413	16.791	527.45	528.29	518.48	0.160	76.12	188.53	44.91
	17	0.9998	-0.9999	60	15.482	300	0.0475	0.0245	28.284	991.90	993.84	834.37	0.195	84.58	124.37	89.71
	19	0.9924	-0.9962	60	16.926	240	0.0444	0.0262	26.426	627.80	629.49	592.81	0.269	118.10	185.86	71.74
	23	0.9918	-0.9959	30	17.611	240	0.0730	0.0316	21.964	951.78	954.09	868.67	0.242	65.10	123.26	61.04
	24	0.9752	-0.9875	60	9.532	180	0.9900	0.0136	50.962	553.30	626.09	466.40	11.626	226.64	184.96	85.52
	26	0.9996	-0.9998	30	9.832	120	0.0220	0.0580	11.958	274.59	274.97	274.59	0.138	110.43	384.04	36.18
Arm A Woche 4 Tag 1	1	0.9915	-0.9957	60	10.011	180	0.0060	0.0877	7.907	489.96	490.03	482.39	0.014	38.88	204.48	56.64
	4	0.9854	-0.9927	30	16.030	180	0.0410	0.0215	32.191	492.76	494.66	487.84	0.385	184.02	237.74	39.87
	5	0.9965	-0.9982	90	7.205	180	0.5010	0.0426	16.260	424.64	436.39	293.89	2.693	102.67	262.61	111.48
	8	0.9795	-0.9897	180	5.954	360	0.0480	0.0398	17.417	566.47	567.68	43.31	0.212	83.66	199.76	189.76
	11	0.9744	-0.9871	120	3.517	240	0.0190	0.0511	13.575	275.69	276.06	180.62	0.135	115.64	354.27	107.24
	12	0.9998	-0.9999	60	11.473	180	0.3390	0.0189	36.600	653.80	671.70	615.96	2.665	128.13	145.60	63.66
	16	0.9947	-0.9973	60	10.760	180	0.0380	0.0505	13.713	539.69	540.45	526.47	0.139	60.77	184.29	58.71
	17	0.9982	-0.9991	120	12.281	300	0.0856	0.0210	33.003	623.29	627.37	292.78	0.649	156.34	197.01	128.23
	19	0.9919	-0.9959	60	7.063	180	0.1236	0.0361	19.180	326.12	329.54	303.74	1.038	163.73	355.04	77.96
	23	0.9464	-0.9728	180	6.527	360	0.3070	0.0143	48.355	545.44	566.85	8.61	3.778	241.21	207.46	199.11
	24	0.9956	-0.9978	60	13.229	150	1.6570	0.0210	32.954	788.26	867.04	720.46	9.086	105.83	133.56	74.12
	26	0.9954	-0.9977	30	8.894	150	0.0760	0.0332	20.884	295.91	298.20	292.07	0.768	177.82	354.12	42.67
Arm A Woche 7 Tag 1	1	0.9991	-0.9995	60	8.620	180	0.0840	0.0302	22.934	501.73	504.51	487.63	0.551	109.52	198.61	55.47
	4	0.9926	-0.9963	30	32.266	180	0.0480	0.0287	24.131	970.13	971.80	962.26	0.172	70.21	121.01	39.23
	5	0.9266	-0.9626	90	4.756	180	1.1280	0.0095	72.839	374.69	493.23	278.44	24.033	406.94	232.35	98.86
	8	0.9945	-0.9973	30	43.422	240	0.0570	0.0240	28.830	1667.85	1670.22	1620.66	0.142	47.07	67.90	45.94
	11	0.9984	-0.9992	60	5.935	180	0.6720	0.0178	38.931	474.08	511.83	401.70	7.374	178.87	191.08	75.13
	12	1.0000	-1.0000	90	3.026	180	0.1050	0.0468	14.801	165.94	168.18	130.98	1.333	206.96	581.51	102.87
	16	0.9489	-0.9741	60	6.847	360	0.5540	0.0045	153.409	560.33	682.94	317.93	17.954	537.96	145.84	135.49
	17	0.9958	-0.9979	90	5.501	240	0.0982	0.0228	30.421	483.75	488.06	415.71	0.883	185.24	253.25	80.59
	19	0.9988	-0.9994	30	6.201	180	0.0444	0.0296	23.388	293.01	294.50	285.73	0.508	223.42	397.28	49.11
	23	0.9978	-0.9989	60	10.361	180	0.0860	0.0326	21.264	437.96	440.59	421.23	0.599	136.47	266.91	71.98
	24	0.9998	-0.9999	30	25.878	180	0.1740	0.0263	26.313	1001.40	1008.00	975.99	0.655	72.68	114.88	45.39
	26	0.9930	-0.9965	30	1.362	150	0.0950	0.0260	26.645	87.54	91.19	83.27	4.005	741.95	1158.0	58.91

ERGEBNISSE

	Pat ID	Rsq	Corr_XY	Tmax (min)	Cmax (ug/ml)	Tlast (min)	Clast (ug/ml)	Lambda z (1/min)	HL Lambda z (min)	AUClast (min *ug/ml)	AUCINF (min*ug/ml)	AUC 0-120 (min*ug/ml)	AUCExt rap (%)	Vz_F (l)	Cl_F (l/h)	MRTlast (min)
Arm B Woche 1 Tag 1	2	0.9364	-0.9677	30	49.864	360	0.4850	0.0098	70.378	2535.14	2584.38	2207.23	1.905	69.93	41.33	66.69
	3	0.9961	-0.9981	30	7.367	180	0.0410	0.0366	18.915	376.75	377.87	366.68	0.296	126.38	277.87	50.22
	6	0.9995	-0.9997	60	28.134	240	0.0570	0.0305	22.733	1074.39	1076.26	1002.47	0.174	66.73	122.09	75.44
	7	0.9997	-0.9998	30	3.761	180	0.0412	0.0636	10.897	366.96	367.61	332.48	0.176	84.25	321.54	71.79
	9	0.9788	-0.9894	30	24.186	240	0.1650	0.0184	37.719	1168.56	1177.53	1081.72	0.763	80.41	88.66	55.95
	14	0.9873	-0.9936	30	10.862	180	0.0220	0.0502	13.814	417.88	418.32	410.24	0.105	103.39	311.25	45.05
	15	1.0000	-1.0000	30	6.138	120	0.0630	0.0563	12.309	229.21	230.33	229.21	0.486	177.32	599.13	41.78
	18	0.9709	-0.9854	30	5.786	360	0.0602	0.0117	59.150	337.81	342.95	260.78	1.498	532.50	374.40	81.40
	20	0.9481	-0.9737	30	26.011	300	0.0290	0.0127	54.722	1125.66	1127.95	1003.27	0.203	112.69	85.64	58.04
	21	0.8932	-0.9451	120	3.622	360	0.3930	0.0086	80.508	362.73	408.38	73.83	11.177	548.92	283.56	178.60
	22	0.9924	-0.9962	30	9.240	240	0.0380	0.0240	28.845	503.58	505.16	470.86	0.313	155.69	224.48	56.45
	27	1.0000	-1.0000	150	5.238	180	0.9600	0.0566	12.255	273.31	290.28	80.99	5.847	116.95	396.86	131.39
Arm B Woche 4 Tag 1	2	0.9997	-0.9999	120	14.284	240	0.2570	0.0326	21.282	892.02	899.91	475.56	0.877	60.73	118.68	121.76
	3	0.9693	-0.9845	30	6.565	150	0.0760	0.0576	12.028	364.34	365.66	356.95	0.361	83.05	287.15	52.01
	6	0.9985	-0.9993	30	19.433	150	0.2000	0.0279	24.871	685.43	692.60	676.18	1.036	113.45	189.72	42.77
	7	0.9877	-0.9938	60	14.144	240	0.1930	0.0254	27.323	917.45	925.06	779.24	0.822	83.95	127.78	76.47
	9	0.9985	-0.9993	30	25.003	180	0.1550	0.0301	23.059	1056.52	1061.67	1030.18	0.486	54.52	98.34	47.54
	14	0.9936	-0.9968	30	11.261	180	0.0250	0.0373	18.604	409.54	410.21	402.76	0.164	141.98	317.40	43.62
	15	0.9999	-0.9999	30	6.283	150	0.0440	0.0457	15.182	293.28	294.24	290.44	0.328	171.21	469.00	46.63
	18	0.9774	-0.9886	60	4.800	360	0.1996	0.0085	81.730	417.35	440.89	264.34	5.339	572.32	291.23	117.31
	20	0.9918	-0.9959	30	6.724	240	0.2280	0.0234	29.669	685.94	695.70	517.06	1.403	99.06	138.85	83.19
	21	0.9815	-0.9907	90	12.278	240	0.2280	0.0279	24.860	762.40	770.58	596.84	1.061	89.83	150.28	97.70
	22	0.9976	-0.9988	30	9.785	150	0.0730	0.0360	19.229	374.93	376.95	370.91	0.537	139.10	300.83	43.40
	27	0.9585	-0.9790	30	3.932	240	0.3010	0.0237	29.237	366.83	379.52	215.41	3.345	213.39	303.54	102.23
Arm B Woche 7 Tag 1	2	0.9940	-0.9970	30	27.335	240	0.2760	0.0152	45.638	1146.11	1164.28	1051.12	1.561	100.66	91.73	53.23
	3	0.2675	-0.5172	60	5.162	240	0.3830	0.0027	253.480	347.32	487.38	285.99	28.737	1313.0	215.44	90.32
	6	0.9951	-0.9976	30	11.654	180	0.1430	0.0324	21.392	581.19	585.61	554.07	0.754	115.41	224.38	52.94
	7	0.9971	-0.9985	90	11.274	240	0.6690	0.0165	41.951	896.73	937.22	620.52	4.320	127.21	126.12	107.03
	9	0.9858	-0.9929	60	9.471	360	0.1770	0.0091	75.860	828.24	847.61	649.76	2.285	224.67	123.17	85.83
	14	0.9956	-0.9978	30	7.830	180	0.0440	0.0300	23.114	301.93	303.39	295.37	0.484	238.51	429.15	45.48
	15	0.9993	-0.9996	30	8.622	150	0.0380	0.0345	20.103	288.18	289.29	286.21	0.381	230.58	477.04	40.51
	18	0.9195	-0.9589	60	7.687	240	0.7288	0.0067	104.203	483.40	592.95	361.76	18.477	542.56	216.54	95.81
	20	0.9942	-0.9971	30	43.165	180	0.1390	0.0314	22.055	1569.44	1573.86	1543.11	0.281	32.55	61.38	43.72
	21	1.0000	-1.0000	150	3.438	240	0.2410	0.0427	16.218	391.41	397.05	134.18	1.420	113.73	291.65	138.85
	22	0.8944	-0.9457	90	10.488	180	0.1390	0.0408	17.009	540.78	544.19	514.24	0.627	85.22	208.38	82.78
	27	0.8849	-0.9407	30	5.618	180	0.3110	0.0043	159.428	196.06	267.60	175.39	26.731	1650.2	430.50	53.96

ERGEBNISSE

	Pat ID	Rsq	Corr_XY	Tmax (min)	Cmax (ug/ml)	Tlast (min)	Clast (ug/ml)	Lambda z (1/min)	HL Lambda z (min)	AUClast (min *ug/ml)	AUCINF (min*ug/ml)	AUC 0-120 (min*ug/ml)	AUCExt rap (%)	Vz_F (l)	Cl_F (l/h)	MRTlast (min)
Arm A Woche 1 Tag 5	1	n.b.	n.b.	60	3.793	120	0.3690	n.b.	n.b.	141.79	n.b.	141.79	n.b.	n.b.	n.b.	71.43
	4	0.9996	-0.9998	30	10.143	120	0.5100	0.0327	21.188	443.03	458.62	443.03	3.399	130.64	256.42	46.55
	5	n.b.	n.b.	120	9.781	120	9.7810	n.b.	n.b.	377.15	n.b.	377.15	n.b.	n.b.	n.b.	101.27
	8	n.b.	n.b.	120	10.688	120	10.6880	n.b.	n.b.	353.10	n.b.	353.10	n.b.	n.b.	n.b.	101.00
	11	n.b.	n.b.	60	4.759	120	1.9610	n.b.	n.b.	369.22	n.b.	369.22	n.b.	n.b.	n.b.	66.23
	12	0.9959	-0.9980	30	15.333	120	1.7900	0.0273	25.418	890.78	956.42	890.78	6.863	62.50	102.26	52.16
	16	0.9909	-0.9955	30	12.361	120	0.5100	0.0434	15.956	567.21	578.95	567.21	2.028	66.00	172.04	47.46
	17	n.b.	n.b.	60	10.741	120	3.3238	n.b.	n.b.	475.61	n.b.	475.61	n.b.	n.b.	n.b.	75.34
	19	0.9970	-0.9985	30	21.179	120	0.8428	0.0299	23.158	820.07	848.23	820.07	3.320	76.81	137.93	44.22
	23	n.b.	n.b.	90	6.797	120	4.8800	n.b.	n.b.	355.26	n.b.	355.26	n.b.	n.b.	n.b.	89.75
	24	0.9812	-0.9906	30	7.075	120	1.2580	0.0237	29.219	443.32	496.35	443.32	10.684	163.91	233.30	54.25
	26	n.b.	n.b.	30	3.942	90	0.0350	n.b.	n.b.	105.30	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	35.11
Arm A Woche 4 Tag 5	1	n.b.	n.b.	60	4.519	120	0.2660	n.b.	n.b.	154.66	n.b.	154.66	n.b.	n.b.	n.b.	69.67
	4	0.9559	-0.9777	30	15.295	120	0.3740	0.0359	19.329	528.26	538.69	528.26	1.936	101.46	218.31	41.13
	5	n.b.	n.b.	120	2.757	120	2.7570	n.b.	n.b.	79.01	n.b.	79.01	n.b.	n.b.	n.b.	102.66
	8	n.b.	n.b.	120	3.219	120	3.2190	n.b.	n.b.	57.62	n.b.	57.62	n.b.	n.b.	n.b.	114.60
	11	0.9922	-0.9961	30	16.309	120	0.0440	0.0717	9.669	465.32	465.94	465.32	0.132	48.80	209.90	37.03
	12	n.b.	n.b.	90	6.901	120	2.8200	n.b.	n.b.	390.80	n.b.	390.80	n.b.	n.b.	n.b.	82.29
	16	0.9541	-0.9768	30	8.587	120	0.5740	0.0396	17.523	451.52	466.03	451.52	3.114	90.05	213.72	51.36
	17	0.9168	-0.9575	30	26.952	120	0.8904	0.0282	24.598	904.69	936.29	904.69	3.375	78.08	132.01	41.11
	19	n.b.	n.b.	120	4.575	120	4.5754	n.b.	n.b.	267.49	n.b.	267.49	n.b.	n.b.	n.b.	77.56
	23	n.b.	n.b.	120	4.509	120	4.5090	n.b.	n.b.	140.63	n.b.	140.63	n.b.	n.b.	n.b.	102.75
	24	n.b.	n.b.	60	10.225	120	2.9560	n.b.	n.b.	668.19	n.b.	668.19	n.b.	n.b.	n.b.	73.78
	26	0.9883	-0.9941	30	6.014	120	0.2280	0.0375	18.491	344.22	350.30	344.22	1.736	134.03	301.46	48.07
Arm A Woche 7 Tag 5	1	n.b.	n.b.	60	12.027	120	1.9190	n.b.	n.b.	583.89	n.b.	583.89	n.b.	n.b.	n.b.	75.27
	4	0.9997	-0.9998	30	15.564	120	0.5010	0.0305	22.721	556.04	572.46	556.04	2.869	112.23	205.43	42.74
	5	n.b.	n.b.	90	10.032	120	8.1020	n.b.	n.b.	542.57	n.b.	542.57	n.b.	n.b.	n.b.	90.53
	8	n.b.	n.b.	120	1.774	120	1.7740	n.b.	n.b.	32.70	n.b.	32.70	n.b.	n.b.	n.b.	110.83
	11	n.b.	n.b.	120	3.422	120	3.4220	n.b.	n.b.	132.12	n.b.	132.12	n.b.	n.b.	n.b.	94.80
	12	0.9409	-0.9700	30	3.175	120	0.7350	0.0272	25.523	257.88	284.95	257.88	9.498	210.63	343.22	59.99
	16	n.b.	n.b.	90	5.491	120	2.3070	n.b.	n.b.	393.94	n.b.	393.94	n.b.	n.b.	n.b.	73.67
	17	n.b.	n.b.	120	2.982	120	2.9816	n.b.	n.b.	68.49	n.b.	68.49	n.b.	n.b.	n.b.	107.55
	19	n.b.	n.b.	60	5.875	120	0.4848	n.b.	n.b.	274.59	n.b.	274.59	n.b.	n.b.	n.b.	59.27
	23	n.b.	n.b.	120	7.896	120	7.8960	n.b.	n.b.	173.97	n.b.	173.97	n.b.	n.b.	n.b.	103.40
	24	n.b.	n.b.	120	6.328	120	6.3280	n.b.	n.b.	273.63	n.b.	273.63	n.b.	n.b.	n.b.	96.93
	26	0.9851	-0.9925	30	20.234	120	0.1620	0.0351	19.742	685.46	690.07	685.46	0.669	72.64	153.03	39.38

ERGEBNISSE

	Pat ID	Rsq	Corr_XY	Tmax (min)	Cmax (ug/ml)	Tlast (min)	Clast (ug/ml)	Lambda z (1/min)	HL Lambda z (min)	AUClast (min *ug/ml)	AUCINF (min*ug/ml)	AUC 0-120 (min*ug/ml)	AUCExt rap (%)	Vz_F (l)	Cl_F (l/h)	MRTlast (min)
Arm B Woche 1 Tag 5	2	n.b.	n.b.	60	32.982	120	4.5030	n.b.	n.b.	1732.15	n.b.	1732.15	n.b.	n.b.	n.b.	60.45
	3	n.b.	n.b.	60	3.850	120	0.4340	n.b.	n.b.	241.51	n.b.	241.51	n.b.	n.b.	n.b.	54.77
	6	0.9948	-0.9974	30	15.168	120	1.1150	0.0293	23.631	749.93	787.94	749.93	4.824	94.76	166.76	48.85
	7	n.b.	n.b.	60	14.312	120	6.3780	n.b.	n.b.	888.38	n.b.	888.38	n.b.	n.b.	n.b.	77.78
	9	0.9935	-0.9967	30	27.807	120	2.8770	0.0233	29.741	1385.30	1508.74	1385.30	8.182	49.48	69.20	50.09
	14	0.9996	-0.9998	30	8.080	120	0.2500	0.0371	18.673	320.76	327.49	320.76	2.057	178.51	397.57	44.17
	15	0.9948	-0.9974	30	5.963	120	0.2190	0.0367	18.904	268.13	274.11	268.13	2.179	228.84	503.46	45.85
	18	n.b.	n.b.	90	3.888	120	1.1312	n.b.	n.b.	239.85	n.b.	239.85	n.b.	n.b.	n.b.	76.31
	20	n.b.	n.b.	120	14.179	120	14.1790	n.b.	n.b.	864.98	n.b.	864.98	n.b.	n.b.	n.b.	79.98
	21	n.b.	n.b.	90	8.004	120	0.1550	n.b.	n.b.	207.81	n.b.	207.81	n.b.	n.b.	n.b.	86.85
	22	0.9969	-0.9985	30	7.937	120	0.2920	0.0412	16.839	393.48	400.58	393.48	1.771	114.62	283.09	47.08
	27	0.8600	-0.9273	60	4.423	120	1.0550	0.0239	29.017	203.30	247.46	203.30	17.847	324.80	465.53	68.59
Arm B Woche 4 Tag 5	2	n.b.	n.b.	30	42.326	60	13.7670	n.b.	n.b.	1397.73	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	36.69
	3	0.9976	-0.9988	30	13.755	120	0.2220	0.0431	16.083	516.39	521.54	516.39	0.988	77.86	201.33	42.11
	6	n.b.	n.b.	90	6.749	120	1.7430	n.b.	n.b.	539.56	n.b.	539.56	n.b.	n.b.	n.b.	65.62
	7	0.9237	-0.9611	30	24.227	120	4.1730	0.0103	67.619	1117.33	1524.42	1117.33	26.705	126.07	77.54	51.05
	9	0.9858	-0.9929	30	16.280	120	0.8900	0.0320	21.632	819.55	847.33	819.55	3.278	64.09	123.21	47.88
	14	0.7856	-0.8863	30	7.278	120	0.7410	0.0134	51.562	280.62	335.74	280.62	16.418	480.80	387.80	46.03
	15	0.9976	-0.9988	30	5.631	120	0.2190	0.0354	19.583	241.86	248.04	241.86	2.494	261.98	556.35	45.56
	18	0.9993	-0.9997	30	4.873	120	0.2123	0.0385	18.018	217.87	223.39	217.87	2.470	249.02	574.78	46.76
	20	0.9998	-0.9999	30	66.616	120	1.4890	0.0397	17.461	2409.03	2446.54	2409.03	1.533	16.58	39.48	42.40
	21	1.0000	-1.0000	60	26.651	120	2.0630	0.0320	21.640	920.67	985.08	920.67	6.538	61.17	117.55	69.08
	22	n.b.	n.b.	60	5.301	120	0.9540	n.b.	n.b.	364.60	n.b.	364.60	n.b.	n.b.	n.b.	59.73
	27	0.9968	-0.9984	30	8.676	120	0.7600	0.0260	26.635	409.78	438.98	409.78	6.653	168.06	262.42	48.99
Arm B Woche 7 Tag 5	2	n.b.	n.b.	120	8.359	120	8.3587	n.b.	n.b.	529.37	n.b.	529.37	n.b.	n.b.	n.b.	83.92
	3	0.9909	-0.9954	30	5.311	120	0.8050	0.0306	22.687	359.35	385.70	359.35	6.831	148.50	272.23	55.55
	6	n.b.	n.b.	60	13.324	120	1.6670	n.b.	n.b.	583.35	n.b.	583.35	n.b.	n.b.	n.b.	65.38
	7	n.b.	n.b.	60	22.247	120	3.9320	n.b.	n.b.	1092.06	n.b.	1092.06	n.b.	n.b.	n.b.	69.46
	9	n.b.	n.b.	60	11.996	120	4.9870	n.b.	n.b.	687.44	n.b.	687.44	n.b.	n.b.	n.b.	73.24
	14	0.9986	-0.9993	30	9.819	120	0.4210	0.0367	18.902	419.10	430.58	419.10	2.666	137.43	302.38	46.16
	15	0.9953	-0.9977	30	6.030	120	0.2570	0.0287	24.175	235.15	244.11	235.15	3.672	328.61	565.32	44.43
	18	0.9989	-0.9994	30	9.522	120	0.1458	0.0517	13.404	359.81	362.63	359.81	0.777	114.12	354.08	42.63
	20	0.9892	-0.9946	30	20.000	120	1.2480	0.0172	40.243	723.16	795.62	723.16	9.107	117.48	121.41	44.32
	21	n.b.	n.b.	60	22.189	120	4.1670	n.b.	n.b.	867.38	n.b.	867.38	n.b.	n.b.	n.b.	73.09
	22	0.9986	-0.9993	30	11.736	120	0.5260	0.0292	23.723	462.80	480.80	462.80	3.744	134.53	235.85	44.82
	27	n.b.	n.b.	90	1.540	120	1.4390	n.b.	n.b.	96.75	n.b.	96.75	n.b.	n.b.	n.b.	87.86

ERGEBNISSE

Tabelle 16: NCA Ergebnisse 5'-DFCR

	Pat ID	Rsq	Corr_XY	Tmax (min)	Cmax (ug/ml)	Tlast (min)	Clast (ug/ml)	Lambda_z (1/min)	HL_Lambda_z (min)	AUClast (min*ug/ml)	AUCINF_obs (min*ug/ml)	AUC 0-120 (min*ug/ml)	AUC_%Extrap (%)	MRTlast (min)
Arm A Woche 1 Tag 1	1	0.9942	-0.9971	90	4.444	300	0.0770	0.0265	26.202	485.73	488.64	260.83	0.596	123.81
	4	0.9712	-0.9855	30	11.828	300	0.1140	0.0135	51.487	634.30	642.77	542.54	1.317	68.00
	5	n.b.	n.b.	180	2.801	300	0.5490	n.b.	n.b.	393.40	n.b.	68.84	n.b.	177.25
	8	0.9953	-0.9977	30	6.973	240	0.2220	0.0193	35.858	652.48	663.97	552.64	1.730	74.45
	11	0.9999	-0.9999	60	9.077	300	0.0770	0.0165	42.027	585.87	590.54	484.98	0.791	85.27
	12	0.9995	-0.9998	90	9.603	360	0.1280	0.0168	41.348	1113.12	1120.75	717.95	0.681	111.67
	16	0.9791	-0.9895	30	10.976	180	1.4920	0.0078	88.745	808.81	999.83	697.28	19.106	68.86
	17	0.9984	-0.9992	120	2.545	240	0.5152	0.0140	49.549	339.47	376.30	180.61	9.786	121.88
	19	0.9917	-0.9958	60	5.064	240	0.5118	0.0136	51.119	500.79	538.53	346.78	7.009	102.55
	23	0.9994	-0.9997	60	4.276	240	0.1684	0.0211	32.876	454.70	462.68	359.75	1.726	82.25
	24	0.9752	-0.9875	60	9.532	180	0.9900	0.0136	50.962	553.30	626.09	466.40	11.626	85.52
Arm A Woche 4 Tag 1	26	0.9847	-0.9923	30	8.340	240	0.0470	0.0243	28.472	428.16	430.09	392.01	0.449	58.12
	1	0.9963	-0.9981	60	7.835	240	0.0740	0.0329	21.042	559.10	561.35	472.74	0.400	80.05
	4	0.9993	-0.9996	30	12.902	240	0.2390	0.0216	32.094	823.73	834.79	695.18	1.326	70.14
	5	0.9976	-0.9988	150	12.492	300	5.0300	0.0066	105.012	1990.65	2752.70	339.03	27.684	180.55
	8	n.b.	n.b.	180	3.141	300	1.0940	n.b.	n.b.	370.41	n.b.	22.73	n.b.	200.05
	11	0.9986	-0.9993	120	4.084	360	0.1110	0.0150	46.204	469.59	476.98	195.39	1.551	142.00
	12	0.9733	-0.9866	60	11.377	360	0.0880	0.0178	38.987	1043.65	1048.60	786.32	0.472	95.99
	16	0.9996	-0.9998	60	10.532	300	0.6600	0.0031	221.071	814.97	1025.47	608.99	20.527	97.93
	17	0.9714	-0.9856	120	2.741	240	0.3838	0.0146	47.323	229.29	255.49	85.05	10.257	136.65
	19	0.9869	-0.9934	90	3.209	300	0.1414	0.0142	48.980	329.31	339.30	195.53	2.945	119.99
	23	0.9960	-0.9980	180	4.532	360	0.2150	0.0187	36.982	452.27	463.74	6.92	2.474	211.09
Arm A Woche 7 Tag 1	24	0.9940	-0.9970	60	5.640	360	0.1110	0.0140	49.585	652.17	660.11	452.47	1.203	105.47
	26	0.9994	-0.9997	30	8.118	180	0.3270	0.0192	36.149	430.76	447.81	393.44	3.808	59.24
	1	0.9950	-0.9975	60	6.148	180	0.2190	0.0267	25.926	450.59	458.78	416.96	1.785	71.51
	4	0.9943	-0.9972	30	11.768	300	0.0400	0.0202	34.399	714.36	716.34	617.35	0.277	66.98
	5	0.9747	-0.9873	90	2.889	240	0.5960	0.0119	58.337	313.51	363.67	162.69	13.793	126.70
	8	0.9999	-0.9999	60	7.859	240	0.1680	0.0202	34.273	580.27	588.57	503.25	1.411	72.88
	11	0.9999	-0.9999	60	4.333	300	0.2420	0.0137	50.708	505.61	523.31	333.34	3.383	106.62
	12	1.0000	-1.0000	90	8.044	300	0.3540	0.0168	41.322	772.62	793.73	379.36	2.659	134.27
	16	0.9593	-0.9794	90	4.118	300	0.0640	0.0189	36.650	359.19	362.58	268.62	0.933	101.62
	17	0.9991	-0.9996	60	1.848	240	0.1549	0.0093	74.183	165.76	182.33	128.32	9.091	88.99
	19	0.9668	-0.9832	60	5.960	360	0.0808	0.0129	53.798	560.14	566.41	460.85	1.107	80.89
	23	0.9756	-0.9877	60	5.926	240	0.3770	0.0169	41.112	480.03	502.39	338.39	4.451	101.92
	24	0.9848	-0.9923	30	11.387	300	0.2490	0.0118	58.576	802.87	823.91	651.33	2.554	76.18
	26	0.9945	-0.9973	60	4.552	240	0.1750	0.0210	33.034	360.53	368.87	266.08	2.261	100.24

ERGEBNISSE

	Pat ID	Rsq	Corr_XY	Tmax (min)	Cmax (ug/ml)	Tlast (min)	Clast (ug/ml)	Lambda_z (1/min)	HL_Lambda_z (min)	AUClast (min*ug/ml)	AUCINF_obs (min*ug/ml)	AUC 0-120 (min*ug/ml)	AUC_%Extrap_obs (%)	MRTlast (min)
Arm B Woche 1 Tag 1	2	0.9975	-0.9988	60	11.478	300	0.4180	0.0118	58.804	1154.09	1189.56	853.07	2.981	91.99
	3	0.9652	-0.9824	60	10.290	300	0.2530	0.0157	44.046	1026.68	1042.76	825.54	1.542	83.25
	6	0.9986	-0.9993	60	10.387	240	0.3800	0.0213	32.573	827.79	845.65	610.41	2.112	99.18
	7	0.9778	-0.9889	90	6.057	240	0.6700	0.0139	49.729	782.92	830.99	531.90	5.784	100.87
	9	0.9834	-0.9917	30	6.354	240	0.2660	0.0175	39.688	548.11	563.34	435.63	2.704	79.33
	14	0.9815	-0.9907	30	6.549	240	0.2760	0.0126	54.958	449.39	471.28	365.97	4.643	73.36
	15	0.9992	-0.9996	60	14.316	360	0.1720	0.0159	43.708	1521.43	1532.28	1116.08	0.708	95.23
	18	0.9703	-0.9851	60	4.576	360	0.2357	0.0120	57.972	658.31	678.02	388.39	2.907	116.93
	20	0.9638	-0.9817	60	3.990	240	0.3470	0.0173	40.038	461.49	481.53	317.49	4.162	95.41
	21	0.9979	-0.9989	120	2.168	360	0.6360	0.0029	239.161	293.11	512.55	34.95	42.814	203.41
	22	0.9994	-0.9997	60	17.111	360	0.7950	0.0113	61.605	2173.87	2244.53	1339.88	3.148	116.84
	27	0.9925	-0.9963	150	4.835	240	0.7810	0.0199	34.790	348.55	387.75	59.04	10.109	155.20
Arm B Woche 4 Tag 1	2	0.9993	-0.9997	120	11.667	300	1.1140	0.0147	47.246	1257.50	1333.44	339.56	5.694	155.44
	3	0.9930	-0.9965	30	8.357	300	0.1820	0.0150	46.295	822.38	834.53	670.76	1.457	80.50
	6	0.9775	-0.9887	30	9.680	180	0.4340	0.0215	32.176	612.90	633.04	550.81	3.183	63.02
	7	0.9969	-0.9985	60	6.175	300	0.1890	0.0119	58.219	686.27	702.15	431.07	2.261	111.24
	9	0.9894	-0.9947	30	5.700	240	0.3400	0.0128	54.221	470.67	497.27	374.21	5.348	79.69
	14	0.9797	-0.9898	30	8.569	300	0.0270	0.0200	34.742	531.71	533.06	461.85	0.254	67.08
	15	0.9971	-0.9985	60	7.209	240	0.3600	0.0152	45.478	672.29	695.91	549.15	3.394	80.78
	18	0.9919	-0.9960	60	3.229	360	0.2458	0.0106	65.128	443.28	466.38	236.88	4.952	132.57
	20	0.9938	-0.9969	120	3.310	240	0.7210	0.0154	44.941	533.86	580.61	293.91	8.051	113.80
	21	0.9658	-0.9827	90	6.906	240	0.6870	0.0192	36.031	673.03	708.74	385.46	5.039	119.85
	22	1.0000	-1.0000	30	8.660	300	0.0710	0.0208	33.263	685.47	688.88	558.07	0.495	76.64
	27	0.9527	-0.9761	30	2.859	300	0.3160	0.0109	63.336	356.56	385.43	196.25	7.491	119.50
Arm B Woche 7 Tag 1	2	0.9340	-0.9664	60	9.081	300	0.5185	0.0097	71.216	956.33	1009.61	685.27	5.277	97.16
	3	0.9444	-0.9718	60	6.057	300	0.2930	0.0152	45.596	758.58	777.86	442.26	2.478	122.93
	6	0.9889	-0.9944	60	6.475	240	0.1720	0.0217	31.999	601.09	609.03	504.64	1.304	75.03
	7	0.9915	-0.9958	90	6.471	360	0.9090	0.0084	82.649	1121.19	1229.57	491.77	8.815	147.38
	9	0.9987	-0.9993	60	4.195	240	0.2460	0.0086	80.799	321.85	350.53	265.44	8.181	82.65
	14	0.9966	-0.9983	30	7.431	300	0.0540	0.0174	39.934	467.37	470.48	406.61	0.661	68.18
	15	0.9911	-0.9955	30	10.774	300	0.1250	0.0159	43.514	784.31	792.16	652.35	0.991	74.88
	18	0.9965	-0.9983	60	10.310	360	0.1246	0.0140	49.497	810.58	819.48	587.31	1.086	101.72
	20	0.9991	-0.9995	30	10.034	300	0.0740	0.0223	31.022	706.26	709.57	581.43	0.467	74.86
	21	n.b.	n.b.	180	4.108	240	0.7240	n.b.	n.b.	456.27	n.b.	149.66	n.b.	144.03
	22	0.9996	-0.9998	60	5.434	300	0.2690	0.0139	49.689	626.92	646.21	381.04	2.984	117.35
	27	0.9342	-0.9665	30	3.791	180	0.4380	0.0037	189.703	173.41	293.29	145.72	40.872	64.18

ERGEBNISSE

	Pat ID	Rsq	Corr_XY	Tmax (min)	Cmax (ug/ml)	Tlast (min)	Clast (ug/ml)	Lambda_z (1/min)	HL_Lambda_z (min)	AUClast (min*ug/ml)	AUCINF_obs (min*ug/ml)	AUC 0-120 (min*ug/ml)	AUC_%Extrap (%)	MRTlast (min)
Arm A Woche 1 Tag 5	1	0.9812	-0.9906	30	5.744	120	1.1250	0.0224	30.948	367.84	418.07	367.84	12.015	54.90
	4	0.9982	-0.9991	30	14.010	120	3.8750	0.0165	41.970	964.59	1199.22	964.59	19.565	57.67
	5	n.b.	n.b.	120	2.684	120	2.6840	n.b.	n.b.	108.84	n.b.	108.84	n.b.	101.10
	8	n.b.	n.b.	120	5.199	120	5.1990	n.b.	n.b.	171.65	n.b.	171.65	n.b.	101.24
	11	n.b.	n.b.	60	5.303	120	3.3300	n.b.	n.b.	419.21	n.b.	419.21	n.b.	72.78
	12	n.b.	n.b.	60	10.131	120	4.4280	n.b.	n.b.	834.93	n.b.	834.93	n.b.	63.74
	16	0.9987	-0.9994	30	8.471	120	2.5520	0.0187	37.053	652.09	788.51	652.09	17.301	59.23
	17	n.b.	n.b.	90	2.461	120	1.8249	n.b.	n.b.	165.79	n.b.	165.79	n.b.	83.72
	19	1.0000	-1.0000	30	4.131	120	1.4411	0.0135	51.297	305.31	411.96	305.31	25.888	59.61
	23	n.b.	n.b.	90	3.785	120	1.8720	n.b.	n.b.	143.15	n.b.	143.15	n.b.	96.53
	24	n.b.	n.b.	60	4.983	120	2.5860	n.b.	n.b.	398.86	n.b.	398.86	n.b.	64.13
	26	0.9908	-0.9954	30	9.606	120	0.9700	0.0186	37.210	416.02	468.09	416.02	11.124	48.33
Arm A Woche 4 Tag 5	1	n.b.	n.b.	60	5.108	120	1.4340	n.b.	n.b.	397.18	n.b.	397.18	n.b.	60.70
	4	0.9622	-0.9809	30	8.872	120	2.2090	0.0155	44.631	549.18	691.41	549.18	20.572	55.76
	5	n.b.	n.b.	120	1.566	120	1.5660	n.b.	n.b.	43.50	n.b.	43.50	n.b.	106.20
	8	n.b.	n.b.	120	1.135	120	1.1350	n.b.	n.b.	22.07	n.b.	22.07	n.b.	113.15
	11	0.9898	-0.9949	30	10.306	120	1.1920	0.0266	26.022	554.25	599.00	554.25	7.471	52.22
	12	n.b.	n.b.	90	6.653	120	5.1380	n.b.	n.b.	386.80	n.b.	386.80	n.b.	87.12
	16	n.b.	n.b.	90	5.458	120	3.1920	n.b.	n.b.	489.13	n.b.	489.13	n.b.	68.86
	17	n.b.	n.b.	60	3.798	120	0.3300	n.b.	n.b.	250.21	n.b.	250.21	n.b.	53.74
	19	n.b.	n.b.	90	3.764	120	2.9495	n.b.	n.b.	330.92	n.b.	330.92	n.b.	72.53
	23	n.b.	n.b.	90	3.785	120	1.8720	n.b.	n.b.	143.15	n.b.	143.15	n.b.	96.53
	24	n.b.	n.b.	90	8.572	120	4.2020	n.b.	n.b.	487.52	n.b.	487.52	n.b.	82.05
	26	n.b.	n.b.	60	6.566	120	1.2730	n.b.	n.b.	438.77	n.b.	438.77	n.b.	55.93
Arm A Woche 7 Tag 5	1	n.b.	n.b.	90	5.687	120	2.6060	n.b.	n.b.	314.66	n.b.	314.66	n.b.	83.99
	4	0.9989	-0.9994	30	8.495	120	1.5320	0.0162	42.794	463.92	558.50	463.92	16.935	53.57
	5	n.b.	n.b.	120	6.313	120	6.3130	n.b.	n.b.	273.68	n.b.	273.68	n.b.	95.22
	8	n.b.	n.b.	120	0.680	120	0.6800	n.b.	n.b.	11.91	n.b.	11.91	n.b.	115.69
	11	n.b.	n.b.	90	2.872	120	0.8690	n.b.	n.b.	127.70	n.b.	127.70	n.b.	85.19
	12	n.b.	n.b.	90	6.556	120	4.1110	n.b.	n.b.	520.85	n.b.	520.85	n.b.	73.21
	16	n.b.	n.b.	90	3.987	120	3.0980	n.b.	n.b.	275.92	n.b.	275.92	n.b.	80.43
	17	n.b.	n.b.	90	1.572	120	0.3064	n.b.	n.b.	51.96	n.b.	51.96	n.b.	91.98
	19	n.b.	n.b.	60	2.838	120	2.0101	n.b.	n.b.	218.77	n.b.	218.77	n.b.	71.73
	23	n.b.	n.b.	120	2.721	120	2.7210	n.b.	n.b.	76.97	n.b.	76.97	n.b.	95.79
	24	n.b.	n.b.	120	4.192	120	4.1920	n.b.	n.b.	120.75	n.b.	120.75	n.b.	105.62
	26	0.9591	-0.9793	30	8.559	120	1.5790	0.0232	29.817	533.98	601.90	533.98	11.285	54.08

ERGEBNISSE

	Pat ID	Rsq	Corr_XY	Tmax (min)	Cmax (ug/ml)	Tlast (min)	Clast (ug/ml)	Lambda_z (1/min)	HL_Lambda_z (min)	AUClast (min*ug/ml)	AUCINF_obs (min*ug/ml)	AUC 0-120 (min*ug/ml)	AUC_%Extrap_(%)	MRTlast (min)
Arm B Woche 1 Tag 5	2	n.b.	n.b.	60	13.364	120	5.5490	n.b.	n.b.	899.54	n.b.	899.54	n.b.	74.52
	3	n.b.	n.b.	60	8.724	120	2.6800	n.b.	n.b.	524.34	n.b.	524.34	n.b.	67.21
	6	0.9989	-0.9994	30	8.562	120	3.0200	0.0133	52.152	630.34	857.56	630.34	26.497	59.56
	7	n.b.	n.b.	120	6.182	120	6.1820	n.b.	n.b.	288.39	n.b.	288.39	n.b.	90.64
	9	0.8691	-0.9323	30	5.377	120	2.0170	0.0095	72.778	386.75	598.53	386.75	35.383	60.98
	14	n.b.	n.b.	60	3.798	120	0.2460	n.b.	n.b.	225.11	n.b.	225.11	n.b.	64.13
	15	n.b.	n.b.	60	14.051	120	4.9490	n.b.	n.b.	1065.62	n.b.	1065.62	n.b.	64.27
	18	n.b.	n.b.	90	3.902	120	2.7677	n.b.	n.b.	231.96	n.b.	231.96	n.b.	84.37
	20	n.b.	n.b.	120	2.444	120	2.4440	n.b.	n.b.	123.63	n.b.	123.63	n.b.	84.80
	21	n.b.	n.b.	90	5.613	120	2.6500	n.b.	n.b.	418.21	n.b.	418.21	n.b.	73.66
	22	0.9552	-0.9774	30	13.471	120	4.0610	0.0201	34.550	1077.17	1279.59	1077.17	15.819	60.51
	27	n.b.	n.b.	30	2.616	120	1.2490	n.b.	n.b.	150.88	n.b.	150.88	n.b.	62.91
Arm B Woche 4 Tag 5	2	0.8095	-0.8997	30	12.232	120	3.0270	0.0222	31.223	832.98	969.33	832.98	14.067	54.93
	3	0.9982	-0.9991	30	11.643	120	2.6130	0.0179	38.716	735.79	881.74	735.79	16.552	55.91
	6	n.b.	n.b.	90	6.152	120	3.1620	n.b.	n.b.	453.22	n.b.	453.22	n.b.	71.60
	7	0.9791	-0.9895	30	5.781	120	3.1720	0.0052	133.936	456.14	1069.07	456.14	57.333	62.75
	9	0.9441	-0.9716	30	5.279	120	1.4210	0.0195	35.562	370.71	443.62	370.71	16.434	56.78
	14	0.9999	-1.0000	30	7.239	120	1.0710	0.0186	37.221	377.17	434.68	377.17	13.230	52.28
	15	0.9987	-0.9993	30	7.057	120	1.6460	0.0209	33.128	492.38	571.05	492.38	13.776	57.24
	18	n.b.	n.b.	60	4.232	120	1.6667	n.b.	n.b.	350.62	n.b.	350.62	n.b.	60.98
	20	0.9944	-0.9972	30	8.172	120	2.1010	0.0176	39.301	556.18	675.31	556.18	17.640	57.68
	21	n.b.	n.b.	60	10.003	120	2.8280	n.b.	n.b.	469.47	n.b.	469.47	n.b.	76.09
	22	n.b.	n.b.	60	8.660	120	4.0300	n.b.	n.b.	681.17	n.b.	681.17	n.b.	68.13
	27	0.9713	-0.9855	30	7.943	120	2.2390	0.0125	55.280	495.12	673.69	495.12	26.506	56.68
Arm B Woche 7 Tag 5	2	n.b.	n.b.	120	8.418	120	8.4180	n.b.	n.b.	463.14	n.b.	463.14	n.b.	88.04
	3	n.b.	n.b.	60	5.579	120	3.0270	n.b.	n.b.	502.26	n.b.	502.26	n.b.	63.84
	6	n.b.	n.b.	60	7.444	120	2.5150	n.b.	n.b.	431.60	n.b.	431.60	n.b.	70.03
	7	n.b.	n.b.	60	9.603	120	8.0100	n.b.	n.b.	760.15	n.b.	760.15	n.b.	77.97
	9	n.b.	n.b.	60	3.098	120	1.8380	n.b.	n.b.	204.53	n.b.	204.53	n.b.	77.95
	14	0.9704	-0.9851	30	5.135	120	1.0540	0.0258	26.843	370.30	411.12	370.30	9.928	57.83
	15	1.0000	-1.0000	30	7.721	120	1.9460	0.0161	43.149	502.01	623.15	502.01	19.440	56.89
	18	1.0000	-1.0000	30	11.556	120	4.4377	0.0155	44.616	955.59	1241.23	955.59	23.013	60.86
	20	0.9868	-0.9934	30	6.599	120	2.3600	0.0111	62.683	459.34	672.76	459.34	31.723	59.07
	21	n.b.	n.b.	60	5.222	120	3.9760	n.b.	n.b.	367.93	n.b.	367.93	n.b.	82.57
	22	0.9298	-0.9643	30	6.704	120	1.5020	0.0228	30.466	454.46	520.47	454.46	12.684	55.33
	27	n.b.	n.b.	90	1.478	120	1.4480	n.b.	n.b.	91.11	n.b.	91.11	n.b.	88.95

ERGEBNISSE

Tabelle 17: NCA Ergebnisse 5'-DFUR

	Pat ID	Rsq	Corr_XY	Tmax (min)	Cmax (ug/ml)	Tlast (min)	Clast (ug/ml)	Lambda_z (1/min)	HL_Lambda_z (min)	AUClast (min*ug/ml)	AUCINF_obs (min*ug/ml)	AUC 0-120 (min*ug/ml)	AUC_%Extrap (%)	MRTlast (min)
Arm A Woche 1 Tag 1	1	0.9928	-0.9964	60	1.300	180	0.2380	0.0085	81.783	90.41	118.49	71.56	23.699	87.67
	4	0.9721	-0.9860	30	13.814	300	0.1190	0.0140	49.547	791.15	799.65	686.57	1.064	66.83
	5	0.9995	-0.9998	180	2.334	360	0.1710	0.0171	40.547	324.67	334.67	48.84	2.989	188.77
	8	0.9950	-0.9975	60	6.200	180	0.2550	0.0282	24.546	484.16	493.19	443.30	1.831	67.72
	11	0.9962	-0.9981	60	13.510	300	0.0320	0.0227	30.476	681.74	683.14	606.24	0.206	78.35
	12	0.9996	-0.9998	90	8.344	360	0.0720	0.0187	37.009	918.20	922.05	626.07	0.417	106.76
	16	0.9278	-0.9632	30	9.502	180	1.3510	0.0127	54.698	747.88	854.49	647.80	12.477	69.30
	17	0.9999	-0.9999	90	3.270	240	0.2673	0.0226	30.628	383.95	395.76	228.71	2.985	114.70
	19	0.9763	-0.9881	60	5.755	240	0.5223	0.0097	71.607	456.98	510.94	337.54	10.560	97.60
	23	0.9979	-0.9990	180	6.218	360	0.2500	0.0208	33.399	614.72	626.77	10.74	1.922	211.53
	24	0.9683	-0.9840	60	10.329	180	0.8220	0.0156	44.363	598.53	651.14	522.42	8.080	84.08
Arm A Woche 4 Tag 1	26	0.9744	-0.9871	30	17.676	240	0.1780	0.0141	49.188	976.00	988.63	912.99	1.278	56.98
	1	0.9943	-0.9972	120	0.396	240	0.2720	0.0040	173.509	65.86	133.95	24.78	50.831	141.07
	4	0.9960	-0.9980	30	16.512	240	0.2350	0.0195	35.551	962.78	974.83	852.54	1.236	64.17
	5	0.9826	-0.9913	120	1.646	360	0.2230	0.0084	82.815	214.21	240.85	34.95	11.062	188.22
	8	0.9549	-0.9772	180	3.515	360	0.0720	0.0361	19.183	415.98	417.97	18.90	0.477	206.62
	11	0.9991	-0.9996	120	5.416	360	0.0370	0.0193	35.826	505.83	507.75	224.25	0.377	133.27
	12	0.9955	-0.9977	60	10.703	300	0.0620	0.0216	32.103	884.21	887.08	685.43	0.324	92.53
	16	0.9208	-0.9596	60	9.834	300	0.4680	0.0074	93.142	683.20	746.09	519.76	8.429	97.09
	17	0.9997	-0.9998	120	7.240	240	0.2673	0.0330	21.036	525.76	533.87	201.94	1.520	132.53
	19	0.9961	-0.9980	90	5.871	300	0.1312	0.0144	48.157	491.56	500.68	346.00	1.820	108.67
	23	0.9979	-0.9990	180	6.218	360	0.2500	0.0208	33.399	614.72	626.77	10.74	1.922	211.53
Arm A Woche 7 Tag 1	24	0.9791	-0.9895	90	6.094	360	0.0920	0.0155	44.582	634.16	640.08	452.39	0.924	103.39
	26	0.9979	-0.9989	30	17.401	180	0.2700	0.0284	24.364	871.16	880.65	826.66	1.078	54.63
	1	0.9992	-0.9996	60	16.047	240	0.1360	0.0251	27.647	1012.73	1018.15	908.07	0.533	73.99
	4	0.9920	-0.9960	30	16.208	360	0.0590	0.0175	39.638	1029.86	1033.23	907.58	0.327	67.30
	5	0.9918	-0.9959	90	4.047	300	0.1910	0.0189	36.764	429.09	439.22	209.22	2.307	134.17
	8	0.9694	-0.9846	60	5.460	240	0.0640	0.0160	43.246	309.39	313.38	284.60	1.274	68.88
	11	0.9997	-0.9998	60	7.403	300	0.0940	0.0190	36.561	654.35	659.31	511.64	0.752	89.14
	12	0.9943	-0.9971	90	9.473	300	0.2450	0.0217	31.879	883.33	894.59	433.69	1.260	132.37
	16	0.9996	-0.9998	90	4.988	300	0.0300	0.0227	30.584	418.54	419.87	318.08	0.315	100.12
	17	0.9270	-0.9628	90	3.990	300	0.0644	0.0187	37.053	356.68	360.12	290.39	0.955	89.20
	19	0.9983	-0.9992	30	8.733	300	0.0545	0.0178	38.951	714.54	717.60	636.61	0.426	68.06
Arm A Woche 7 Tag 1	23	0.9940	-0.9970	90	8.550	300	0.1580	0.0185	37.401	685.74	694.26	452.97	1.228	113.51
	24	0.9981	-0.9990	30	12.547	300	0.1410	0.0158	43.789	948.28	957.19	806.73	0.931	71.71
	26	0.9981	-0.9991	60	7.502	240	0.2570	0.0197	35.210	561.29	574.35	430.93	2.273	97.32

ERGEBNISSE

	Pat ID	Rsq	Corr_XY	Tmax (min)	Cmax (ug/ml)	Tlast (min)	Clast (ug/ml)	Lambda_z (1/min)	HL_Lambda_z (min)	AUClast (min*ug/ml)	AUCINF_obs (min*ug/ml)	AUC 0-120 (min*ug/ml)	AUC_%Extrap_obs (%)	MRTlast (min)
Arm B Woche 1 Tag 1	2	0.9735	-0.9866	60	9.361	360	0.2130	0.0120	57.989	910.31	928.12	665.43	1.920	97.45
	3	0.9418	-0.9704	60	10.752	300	0.2250	0.0154	44.973	878.79	893.39	715.78	1.634	83.76
	6	0.9982	-0.9991	60	6.436	240	0.5220	0.0166	41.862	640.08	671.60	437.24	4.694	106.20
	7	0.9967	-0.9984	120	5.567	240	0.3090	0.0203	34.223	578.94	594.19	389.06	2.568	104.34
	9	0.9949	-0.9975	30	7.757	240	0.0990	0.0250	27.755	570.46	574.42	500.13	0.690	68.15
	14	0.9979	-0.9989	30	10.072	240	0.1530	0.0201	34.456	705.27	712.88	625.44	1.067	65.24
	15	0.9845	-0.9922	60	3.631	360	0.0250	0.0155	44.681	341.91	343.52	258.20	0.469	93.29
	18	0.9556	-0.9775	120	4.614	360	0.2871	0.0129	53.575	725.71	747.91	346.42	2.967	133.36
	20	0.9296	-0.9642	30	3.698	240	0.2670	0.0164	42.157	395.92	412.16	266.79	3.940	94.82
	21	0.9270	-0.9628	150	2.450	360	0.4900	0.0048	143.833	292.33	394.01	44.40	25.806	188.28
	22	0.9919	-0.9960	60	6.366	360	0.0990	0.0126	55.104	606.97	614.85	428.40	1.280	101.19
	27	0.9991	-0.9995	150	5.817	300	0.2750	0.0229	30.228	532.74	544.73	74.81	2.202	163.02
Arm B Woche 4 Tag 1	2	0.9949	-0.9974	120	9.988	360	0.2650	0.0158	43.961	972.06	988.86	260.25	1.700	156.13
	3	0.9954	-0.9977	60	13.589	360	0.1360	0.0173	40.009	1252.25	1260.10	1045.39	0.623	78.19
	6	0.9772	-0.9885	30	8.765	180	0.2400	0.0328	21.127	600.41	607.73	553.18	1.204	61.29
	7	0.9992	-0.9996	60	5.248	300	0.1910	0.0168	41.343	583.92	595.31	372.53	1.914	109.97
	9	0.9926	-0.9963	30	7.480	180	0.4360	0.0213	32.525	544.66	565.12	495.11	3.620	63.88
	14	0.9991	-0.9996	30	9.970	300	0.0400	0.0193	35.963	651.61	653.68	583.91	0.317	64.35
	15	0.9998	-0.9999	60	7.275	240	0.1660	0.0207	33.468	556.96	564.98	468.81	1.419	80.08
	18	0.9810	-0.9904	60	4.856	360	0.5000	0.0071	97.881	653.48	724.09	365.81	9.751	129.52
	20	1.0000	-1.0000	150	3.463	240	0.7300	0.0052	132.995	429.45	569.51	218.57	24.594	118.49
	21	0.9782	-0.9890	90	6.876	240	1.1040	0.0100	69.298	599.49	709.87	337.51	15.549	123.90
	22	0.9628	-0.9812	30	17.849	360	0.1010	0.0087	79.591	1032.89	1044.49	932.29	1.110	64.02
	27	0.9560	-0.9778	30	3.188	300	0.2500	0.0165	42.080	412.38	427.56	229.10	3.550	116.15
Arm B Woche 7 Tag 1	2	0.9581	-0.9788	60	8.072	300	0.2500	0.0139	49.733	744.62	762.56	529.45	2.352	98.21
	3	0.9915	-0.9957	90	8.698	360	0.2350	0.0142	48.801	1053.13	1069.68	605.70	1.547	127.05
	6	0.9993	-0.9996	60	7.686	240	0.1730	0.0198	34.971	659.90	668.63	573.27	1.305	71.43
	7	0.9992	-0.9996	90	5.755	360	0.2180	0.0140	49.598	747.10	762.70	328.27	2.045	142.85
	9	0.9979	-0.9990	60	9.609	240	0.1040	0.0202	34.254	571.43	576.57	514.11	0.891	74.61
	14	0.9992	-0.9996	30	10.757	240	0.0840	0.0220	31.464	620.38	624.19	570.92	0.611	59.94
	15	0.9787	-0.9893	30	6.374	240	0.1630	0.0193	35.936	519.89	528.34	451.85	1.599	70.09
	18	0.9721	-0.9860	60	8.829	360	0.1015	0.0163	42.623	784.69	790.93	564.07	0.789	101.09
	20	0.9860	-0.9930	30	12.198	300	0.0870	0.0174	39.834	753.36	758.36	652.21	0.659	67.77
	21	1.0000	-1.0000	180	5.597	240	0.8170	0.0321	21.612	459.91	485.39	125.57	5.248	153.07
	22	0.9907	-0.9953	90	7.901	300	0.2400	0.0188	36.954	880.21	893.00	567.63	1.433	112.06
	27	0.9050	-0.9513	30	11.485	180	0.3940	0.0027	253.994	412.62	557.00	386.91	25.920	42.59

ERGEBNISSE

	Pat ID	Rsq	Corr_XY	Tmax (min)	Cmax (ug/ml)	Tlast (min)	Clast (ug/ml)	Lambda_z (1/min)	HL_Lambda_z (min)	AUClast (min*ug/ml)	AUCINF_obs (min*ug/ml)	AUC 0-120 (min*ug/ml)	AUC_%Extrap_obs (%)	MRTlast (min)
Arm A Woche 1 Tag 5	1	0.9684	-0.9841	30	3.104	120	0.5290	0.0044	158.253	130.23	251.01	130.23	48.116	50.22
	4	0.9992	-0.9996	30	8.624	120	2.3390	0.0202	34.345	645.56	761.45	645.56	15.220	58.19
	5	n.b.	n.b.	120	3.913	120	3.9130	n.b.	n.b.	134.60	n.b.	134.60	n.b.	103.08
	8	n.b.	n.b.	120	5.262	120	5.2620	n.b.	n.b.	139.50	n.b.	139.50	n.b.	105.95
	11	n.b.	n.b.	60	6.220	120	3.2850	n.b.	n.b.	461.85	n.b.	461.85	n.b.	71.71
	12	n.b.	n.b.	60	8.743	120	3.4360	n.b.	n.b.	697.98	n.b.	697.98	n.b.	64.69
	16	n.b.	n.b.	60	9.757	120	2.4480	n.b.	n.b.	733.79	n.b.	733.79	n.b.	59.97
	17	n.b.	n.b.	90	4.272	120	3.2228	n.b.	n.b.	273.27	n.b.	273.27	n.b.	85.14
	19	0.9963	-0.9982	30	4.252	120	1.4752	0.0174	39.835	342.38	427.16	342.38	19.848	59.86
	23	n.b.	n.b.	90	6.641	120	3.0640	n.b.	n.b.	248.51	n.b.	248.51	n.b.	96.08
	24	n.b.	n.b.	60	5.693	120	2.8640	n.b.	n.b.	495.06	n.b.	495.06	n.b.	65.50
	26	0.9835	-0.9917	30	28.557	120	1.6040	0.0278	24.949	1152.14	1209.88	1152.14	4.772	45.39
Arm A Woche 4 Tag 5	1	n.b.	n.b.	60	0.047	120	0.0350	n.b.	n.b.	4.24	n.b.	4.24	n.b.	66.34
	4	0.9831	-0.9915	30	10.050	120	2.5840	0.0197	35.126	705.81	836.76	705.81	15.649	57.02
	5	n.b.	n.b.	120	1.064	120	1.0640	n.b.	n.b.	26.28	n.b.	26.28	n.b.	108.22
	8	n.b.	n.b.	120	1.304	120	1.3040	n.b.	n.b.	23.64	n.b.	23.64	n.b.	114.82
	11	0.9984	-0.9992	30	16.671	120	1.1360	0.0347	19.951	834.37	867.07	834.37	3.771	49.39
	12	n.b.	n.b.	90	7.077	120	5.7130	n.b.	n.b.	392.92	n.b.	392.92	n.b.	89.10
	16	n.b.	n.b.	60	9.351	120	4.2350	n.b.	n.b.	833.74	n.b.	833.74	n.b.	64.47
	17	n.b.	n.b.	60	8.450	120	1.2624	n.b.	n.b.	555.48	n.b.	555.48	n.b.	54.41
	19	n.b.	n.b.	90	4.730	120	2.7005	n.b.	n.b.	358.99	n.b.	358.99	n.b.	73.12
	23	n.b.	n.b.	90	6.641	120	3.0640	n.b.	n.b.	248.51	n.b.	248.51	n.b.	96.08
	24	n.b.	n.b.	90	10.262	120	6.2500	n.b.	n.b.	533.67	n.b.	533.67	n.b.	86.63
	26	n.b.	n.b.	60	20.879	120	2.5120	n.b.	n.b.	1118.85	n.b.	1118.85	n.b.	58.06
Arm A Woche 7 Tag 5	1	n.b.	n.b.	90	13.856	120	7.1240	n.b.	n.b.	806.18	n.b.	806.18	n.b.	83.62
	4	0.9998	-0.9999	30	16.406	120	2.1780	0.0212	32.640	855.23	957.79	855.23	10.708	51.93
	5	n.b.	n.b.	120	5.270	120	5.2700	n.b.	n.b.	185.01	n.b.	185.01	n.b.	99.09
	8	n.b.	n.b.	120	0.287	120	0.2870	n.b.	n.b.	6.47	n.b.	6.47	n.b.	109.98
	11	n.b.	n.b.	120	8.715	120	8.7150	n.b.	n.b.	260.39	n.b.	260.39	n.b.	101.72
	12	n.b.	n.b.	90	9.245	120	5.4730	n.b.	n.b.	689.86	n.b.	689.86	n.b.	74.71
	16	n.b.	n.b.	90	2.988	120	2.5000	n.b.	n.b.	205.55	n.b.	205.55	n.b.	81.33
	17	n.b.	n.b.	90	2.653	120	0.5322	n.b.	n.b.	88.69	n.b.	88.69	n.b.	91.84
	19	n.b.	n.b.	90	8.787	120	2.8936	n.b.	n.b.	537.59	n.b.	537.59	n.b.	77.74
	23	n.b.	n.b.	120	6.547	120	6.5470	n.b.	n.b.	187.70	n.b.	187.70	n.b.	95.32
	24	n.b.	n.b.	120	7.540	120	7.5400	n.b.	n.b.	182.76	n.b.	182.76	n.b.	108.57
	26	n.b.	n.b.	60	15.795	120	3.4080	n.b.	n.b.	1032.81	n.b.	1032.81	n.b.	59.36

ERGEBNISSE

	Pat ID	Rsq	Corr_XY	Tmax (min)	Cmax (ug/ml)	Tlast (min)	Clast (ug/ml)	Lambda_z (1/min)	HL_Lambda_z (min)	AUClast (min*ug/ml)	AUCINF_obs (min*ug/ml)	AUC 0-120 (min*ug/ml)	AUC_%Extrap (%)	MRTlast (min)
Arm B Woche 1 Tag 5	2	n.b.	n.b.	60	11.322	120	4.9830	n.b.	n.b.	750.28	n.b.	750.28	n.b.	75.07
	3	n.b.	n.b.	60	11.490	120	3.2380	n.b.	n.b.	683.49	n.b.	683.49	n.b.	66.85
	6	0.9999	-1.0000	30	8.161	120	2.6960	0.0166	41.769	631.61	794.07	631.61	20.459	59.57
	7	n.b.	n.b.	120	4.007	120	4.0070	n.b.	n.b.	152.18	n.b.	152.18	n.b.	94.18
	9	0.8509	-0.9225	30	6.282	120	2.3740	0.0104	66.850	466.18	695.14	466.18	32.937	61.46
	14	0.9992	-0.9996	30	6.483	120	1.7620	0.0189	36.647	471.50	564.66	471.50	16.498	58.27
	15	n.b.	n.b.	60	3.720	120	1.3810	n.b.	n.b.	250.08	n.b.	250.08	n.b.	66.63
	18	n.b.	n.b.	90	5.168	120	3.7673	n.b.	n.b.	331.12	n.b.	331.12	n.b.	82.94
	20	n.b.	n.b.	120	3.921	120	3.9210	n.b.	n.b.	178.43	n.b.	178.43	n.b.	87.48
	21	n.b.	n.b.	90	9.748	120	3.7180	n.b.	n.b.	576.81	n.b.	576.81	n.b.	78.51
	22	n.b.	n.b.	60	7.666	120	2.2920	n.b.	n.b.	606.09	n.b.	606.09	n.b.	59.26
	27	n.b.	n.b.	30	2.876	120	2.1910	n.b.	n.b.	211.31	n.b.	211.31	n.b.	65.42
Arm B Woche 4 Tag 5	2	n.b.	n.b.	60	9.151	120	2.4310	n.b.	n.b.	628.14	n.b.	628.14	n.b.	55.87
	3	0.9995	-0.9998	30	19.488	120	4.9600	0.0172	40.385	1306.62	1595.60	1306.62	18.111	57.29
	6	n.b.	n.b.	90	5.218	120	2.6960	n.b.	n.b.	373.66	n.b.	373.66	n.b.	72.97
	7	0.9316	-0.9652	30	4.280	120	2.6610	0.0057	120.576	367.74	830.64	367.74	55.727	63.81
	9	0.9904	-0.9952	30	7.743	120	1.6340	0.0254	27.287	562.05	626.38	562.05	10.269	56.34
	14	0.9986	-0.9993	30	12.493	120	1.2450	0.0247	28.027	622.08	672.42	622.08	7.486	50.13
	15	0.9994	-0.9997	30	6.938	120	1.6530	0.0234	29.611	523.01	593.62	523.01	11.896	57.86
	18	n.b.	n.b.	60	5.359	120	2.2475	n.b.	n.b.	419.07	n.b.	419.07	n.b.	63.43
	20	0.9863	-0.9931	30	8.814	120	2.0790	0.0218	31.790	628.43	723.77	628.43	13.174	57.91
	21	1.0000	-1.0000	60	12.631	120	3.7280	0.0245	28.305	654.77	807.01	654.77	18.864	77.21
	22	n.b.	n.b.	60	9.344	120	5.3370	n.b.	n.b.	823.77	n.b.	823.77	n.b.	69.26
	27	0.9854	-0.9927	30	10.960	120	2.5920	0.0156	44.451	697.41	863.63	697.41	19.247	54.23
Arm B Woche 7 Tag 5	2	n.b.	n.b.	120	9.649	120	9.6490	n.b.	n.b.	487.70	n.b.	487.70	n.b.	90.00
	3	n.b.	n.b.	60	8.386	120	4.3560	n.b.	n.b.	693.47	n.b.	693.47	n.b.	66.33
	6	n.b.	n.b.	60	9.752	120	2.7970	n.b.	n.b.	543.58	n.b.	543.58	n.b.	71.71
	7	n.b.	n.b.	90	7.713	120	6.2030	n.b.	n.b.	544.98	n.b.	544.98	n.b.	81.47
	9	n.b.	n.b.	60	7.233	120	5.0990	n.b.	n.b.	501.01	n.b.	501.01	n.b.	80.27
	14	n.b.	n.b.	60	6.938	120	1.7950	n.b.	n.b.	521.69	n.b.	521.69	n.b.	60.74
	15	0.9976	-0.9988	30	7.913	120	1.5150	0.0235	29.538	523.08	587.64	523.08	10.986	55.96
	18	n.b.	n.b.	60	9.943	120	4.3762	n.b.	n.b.	759.02	n.b.	759.02	n.b.	65.37
	20	0.9489	-0.9741	30	10.198	120	3.6810	0.0098	71.053	709.98	1087.31	709.98	34.703	60.06
	21	n.b.	n.b.	90	9.213	120	6.6340	n.b.	n.b.	569.45	n.b.	569.45	n.b.	85.56
	22	0.9570	-0.9783	30	13.156	120	2.0770	0.0256	27.086	795.99	877.15	795.99	9.253	53.05
	27	n.b.	n.b.	90	2.134	120	1.9060	n.b.	n.b.	124.32	n.b.	124.32	n.b.	89.25

4.3.2 Deskriptive Statistik der pharmakokinetischen Berechnungen

Die nachfolgenden Tabellen beinhalten die deskriptive Statistik der pharmakokinetischen Berechnungen. Durchgeführt wurde die Auswertung mit der Software GraphPad Prism[®] 6.0.

Tabelle 18: Deskriptive Statistik NCA - CCB

Arm A	CCB Woche 1 Tag 1							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	11	11	12	12	12	12	11	11
Minimum	0.9743	-0.9999	30.00	5.095	120.0	0.0220	0.01360	11.96
25% Percentile	0.9877	-0.9998	30.00	8.572	180.0	0.04409	0.02451	16.79
Median	0.9941	-0.9971	45.00	10.26	180.0	0.0920	0.03249	21.33
75% Percentile	0.9996	-0.9938	60.00	16.57	240.0	0.2198	0.04128	28.28
Maximum	0.9998	-0.9871	180.0	25.07	300.0	0.9900	0.05796	50.96
Mean	0.9920	-0.9960	57.50	12.24	202.5	0.2337	0.03385	24.18
Std. Deviation	0.009459	0.004760	43.30	5.792	49.75	0.3312	0.01350	11.39
Std. Error	0.002852	0.001435	12.50	1.672	14.36	0.09560	0.004071	3.434
Lower 95% CI of mean	0.9857	-0.9992	29.99	8.563	170.9	0.02333	0.02478	16.53
Upper 95% CI of mean	0.9984	-0.9928	85.01	15.92	234.1	0.4441	0.04292	31.83
Coefficient of variation	0.95%	0.48%	75.31%	47.30%	24.57%	141.68%	39.88%	47.10%
Geometric mean	0.9920		48.09	11.05	196.8	0.1107	0.03130	22.15
Lower 95% CI of geo. mean	0.9856		33.32	8.150	167.8	0.05087	0.02346	16.60
Upper 95% CI of geo. mean	0.9984		69.40	14.98	230.9	0.2408	0.04176	29.54
Skewness	-1.226	0.0	2.349	0.8888	0.3319	1.912	0.4140	1.436
Kurtosis	0.3218	0.3349	6.264	0.7021	-0.08515	2.402	-0.3198	2.191

ERGEBNISSE

Arm A	CCB Woche 1 Tag 1						
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	Vz_F_obs l	Cl_F_obs ml/h	MRTlast min
Number of values	12	11	12	11	11	11	12
Minimum	274.6	275.0	143.4	0.1380	51.08	100.6	36.18
25% Percentile	357.4	351.6	299.8	0.1951	76.12	123.3	47.61
Median	547.3	626.1	492.4	0.3088	103.8	185.9	64.74
75% Percentile	920.1	954.1	810.9	1.127	137.6	298.4	88.66
Maximum	1123	1128	1092	11.63	226.6	384.0	151.1
Mean	622.4	639.2	540.2	1.520	110.0	209.4	71.86
Std. Deviation	286.0	298.7	290.1	3.376	49.33	96.64	31.43
Std. Error	82.57	90.06	83.76	1.018	14.87	29.14	9.073
Lower 95% CI of mean	440.7	438.5	355.9	-0.7482	76.81	144.5	51.89
Upper 95% CI of mean	804.1	839.8	724.6	3.788	143.1	274.3	91.83
Coefficient of variation	45.96%	46.74%	53.71%	222.13%	44.87%	46.15%	43.74%
Geometric mean	563.4	574.5	466.1	0.5107	101.3	190.2	66.60
Lower 95% CI of geo. mean	417.7	412.3	319.8	0.2138	76.37	139.5	51.74
Upper 95% CI of geo. mean	759.9	800.6	679.1	1.220	134.3	259.2	85.74
Skewness	0.5347	0.3635	0.5422	3.232	1.345	0.6453	1.504
Kurtosis	-1.059	-1.350	-0.6767	10.58	2.265	-0.8759	2.897

ERGEBNISSE

Arm A	CCB Woche 4 Tag 1							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	0.9464	-0.9999	30.00	3.517	150.0	0.0060	0.01433	7.907
25% Percentile	0.9810	-0.9981	60.00	6.661	180.0	0.03875	0.02101	14.35
Median	0.9933	-0.9966	60.00	9.452	180.0	0.08078	0.03467	20.03
75% Percentile	0.9962	-0.9904	120.0	12.08	285.0	0.3310	0.04857	32.99
Maximum	0.9998	-0.9729	180.0	16.03	360.0	1.657	0.08766	48.35
Mean	0.9874	-0.9937	87.50	9.412	220.0	0.2701	0.03649	24.34
Std. Deviation	0.01504	0.007619	51.90	3.551	77.11	0.4636	0.02042	12.02
Std. Error	0.004342	0.002199	14.98	1.025	22.26	0.1338	0.005896	3.469
Lower 95% CI of mean	0.9779	-0.9985	54.53	7.156	171.0	-0.02449	0.02351	16.70
Upper 95% CI of mean	0.9970	-0.9888	120.5	11.67	269.0	0.5647	0.04947	31.97
Coefficient of variation	1.52%	0.77%	59.31%	37.73%	35.05%	171.66%	55.98%	49.38%
Geometric mean	0.9873		74.53	8.742	209.5	0.09572	0.03208	21.61
Lower 95% CI of geo. mean	0.9777		50.97	6.696	171.4	0.03584	0.02300	15.49
Upper 95% CI of geo. mean	0.9971		109.0	11.41	256.0	0.2556	0.04475	30.14
Skewness	-2.123	2.139	0.9112	0.2106	1.175	2.839	1.447	0.6009
Kurtosis	4.942	5.019	-0.2668	-0.3730	-0.1425	8.661	2.704	-0.4310

ERGEBNISSE

Arm A	CCB Woche 4 Tag 1						
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	Vz_F_obs l	Cl_F_obs ml/h	MRTlast min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	275.7	276.1	8.610	0.01397	38.88	133.6	39.87
25% Percentile	350.8	356.3	208.5	0.1574	88.41	187.5	57.15
Median	516.2	517.6	298.8	0.7086	121.9	206.0	76.04
75% Percentile	609.1	612.4	516.8	2.686	174.3	331.2	124.0
Maximum	788.3	867.0	720.5	9.086	241.2	355.0	199.1
Mean	501.8	513.8	354.0	1.797	129.9	236.3	95.79
Std. Deviation	153.1	168.7	218.8	2.607	57.36	79.09	53.61
Std. Error	44.21	48.69	63.17	0.7526	16.56	22.83	15.48
Lower 95% CI of mean	404.5	406.7	215.0	0.1405	93.45	186.1	61.73
Upper 95% CI of mean	599.1	621.0	493.0	3.453	166.3	286.6	129.8
Coefficient of variation	30.52%	32.82%	61.81%	145.09%	44.16%	33.46%	55.96%
Geometric mean	479.1	488.0	234.9	0.6114	116.8	224.8	83.84
Lower 95% CI of geo. mean	389.3	392.7	104.3	0.1956	84.31	182.3	59.76
Upper 95% CI of geo. mean	589.6	606.4	529.1	1.911	161.7	277.2	117.6
Skewness	0.09172	0.4451	-0.004169	2.289	0.2806	0.6234	1.053
Kurtosis	-0.3363	0.4290	-0.6842	5.786	-0.1583	-0.9012	0.09757

ERGEBNISSE

Arm A	CCB Woche 7 Tag 1							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	0.9266	-1.000	30.00	1.362	150.0	0.04436	0.004518	14.80
25% Percentile	0.9927	-0.9995	30.00	4.942	180.0	0.06375	0.01905	23.05
Median	0.9968	-0.9984	60.00	6.524	180.0	0.09661	0.02618	26.48
75% Percentile	0.9990	-0.9964	82.50	22.00	225.0	0.4590	0.03008	36.80
Maximum	1.000	-0.9626	90.00	43.42	360.0	1.128	0.04683	153.4
Mean	0.9871	-0.9935	55.00	12.85	202.5	0.2621	0.02492	40.33
Std. Deviation	0.02367	0.01204	25.05	13.42	55.94	0.3422	0.01094	38.53
Std. Error	0.006832	0.003477	7.230	3.874	16.15	0.09879	0.003158	11.12
Lower 95% CI of mean	0.9721	-1.001	39.09	4.320	167.0	0.04470	0.01797	15.85
Upper 95% CI of mean	1.002	-0.9858	70.91	21.38	238.0	0.4796	0.03187	64.80
Coefficient of variation	2.40%	1.21%	45.54%	104.47%	27.63%	130.55%	43.90%	95.54%
Geometric mean	0.9868		49.74	8.166	197.1	0.1412	0.02176	31.85
Lower 95% CI of geo. mean	0.9716		36.80	4.336	170.3	0.07099	0.01462	21.40
Upper 95% CI of geo. mean	1.002		67.24	15.38	228.0	0.2808	0.03239	47.40
Skewness	-2.185	2.191	0.3541	1.525	2.353	1.876	-0.1026	2.737
Kurtosis	3.828	3.869	-1.447	1.234	6.086	2.950	1.110	7.807

Arm A	CCB Woche 7 Tag 1						
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	Vz_F_obs l	Cl_F_obs ml/h	MRTlast min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	87.54	91.19	83.27	0.1419	47.07	67.90	39.23
25% Percentile	313.4	331.0	280.3	0.5189	81.89	127.2	46.73
Median	478.9	498.9	408.7	0.7693	182.1	215.5	65.44
75% Percentile	867.7	899.6	843.6	6.532	361.1	364.7	94.30
Maximum	1668	1670	1621	24.03	741.9	1158	135.5
Mean	584.9	610.4	531.8	4.851	243.1	310.7	71.58
Std. Deviation	436.8	432.8	441.6	7.931	212.9	301.1	28.95
Std. Error	126.1	124.9	127.5	2.290	61.45	86.93	8.356
Lower 95% CI of mean	307.4	335.4	251.2	-0.1883	107.9	119.4	53.19
Upper 95% CI of mean	862.4	885.4	812.4	9.890	378.3	502.1	89.97
Coefficient of variation	74.68%	70.90%	83.04%	163.50%	87.56%	96.92%	40.44%
Geometric mean	452.1	476.8	394.9	1.361	176.2	230.0	66.79
Lower 95% CI of geo. mean	273.3	288.9	233.1	0.4643	103.3	141.4	52.37
Upper 95% CI of geo. mean	748.0	787.0	669.1	3.987	300.4	374.2	85.19
Skewness	1.522	1.389	1.593	1.902	1.498	2.364	1.019
Kurtosis	2.589	2.370	2.413	2.642	1.639	6.090	0.5783

ERGEBNISSE

Arm A	CCB Woche 1 Tag 5							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	5	5	12	12	12	12	5	5
Minimum	0.9812	-0.9998	30.00	3.793	90.00	0.0350	0.02372	15.96
25% Percentile	0.9861	-0.9992	30.00	5.269	120.0	0.5100	0.02550	18.57
Median	0.9959	-0.9980	45.00	9.962	120.0	1.524	0.02993	23.16
75% Percentile	0.9983	-0.9930	82.50	11.96	120.0	4.491	0.03808	27.32
Maximum	0.9996	-0.9906	120.0	21.18	120.0	10.69	0.04344	29.22
Mean	0.9929	-0.9965	57.50	9.716	117.5	2.996	0.03142	22.99
Std. Deviation	0.007274	0.003659	34.94	5.051	8.660	3.657	0.007498	4.936
Std. Error	0.003253	0.001636	10.08	1.458	2.500	1.056	0.003353	2.207
Lower 95% CI of mean	0.9839	-1.001	35.30	6.507	112.0	0.6725	0.02211	16.86
Upper 95% CI of mean	1.002	-0.9919	79.70	12.93	123.0	5.319	0.04073	29.12
Coefficient of variation	0.73%	0.37%	60.76%	51.98%	7.37%	122.06%	23.87%	21.47%
Geometric mean	0.9929		49.26	8.568	117.2	1.290	0.03076	22.54
Lower 95% CI of geo. mean	0.9839		34.35	6.101	111.1	0.4680	0.02321	17.01
Upper 95% CI of geo. mean	1.002		70.64	12.03	123.5	3.555	0.04076	29.87
Skewness	0.0	0.0	1.018	0.9640	-3.464	1.521	1.197	-0.3368
Kurtosis	1.521	1.530	-0.3238	1.143	12.00	1.139	1.776	0.4199

Arm A	CCB Woche 1 Tag 5						
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	Vz_F_obs l	Cl_F_obs ml/h	MRTlast min
Number of values	12	5	11	5	5	5	12
Minimum	105.3	458.6	141.8	2.028	62.50	102.3	35.11
25% Percentile	353.6	477.5	355.3	2.674	64.25	120.1	46.77
Median	410.1	578.9	443.0	3.399	76.81	172.0	60.24
75% Percentile	544.3	902.3	567.2	8.773	147.3	244.9	86.15
Maximum	890.8	956.4	890.8	10.68	163.9	256.4	101.3
Mean	445.2	667.7	476.0	5.259	99.97	180.4	65.40
Std. Deviation	231.5	221.9	215.3	3.524	45.06	64.34	22.61
Std. Error	66.82	99.22	64.91	1.576	20.15	28.77	6.528
Lower 95% CI of mean	298.1	392.2	331.4	0.8836	44.02	100.5	51.03
Upper 95% CI of mean	592.2	943.2	620.7	9.634	155.9	260.3	79.77
Coefficient of variation	52.00%	33.23%	45.22%	67.00%	45.08%	35.67%	34.58%
Geometric mean	383.4	639.5	431.2	4.415	92.53	170.8	61.92
Lower 95% CI of geo. mean	258.9	426.4	310.7	1.951	54.08	106.8	49.70
Upper 95% CI of geo. mean	567.9	959.1	598.5	9.991	158.3	273.0	77.14
Skewness	0.6473	0.5750	0.8524	1.108	0.8468	0.05250	0.5043
Kurtosis	0.4344	-2.406	0.6826	0.1734	-1.578	-2.034	-1.055

ERGEBNISSE

Arm A	CCB Woche 4 Tag 5							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	5	5	12	12	12	12	5	5
Minimum	0.9168	-0.9961	30.00	2.757	120.0	0.0440	0.02818	9.669
25% Percentile	0.9354	-0.9951	30.00	4.512	120.0	0.2930	0.03202	13.60
Median	0.9559	-0.9777	60.00	6.458	120.0	1.824	0.03749	18.49
75% Percentile	0.9903	-0.9671	120.0	14.03	120.0	3.153	0.05562	21.96
Maximum	0.9922	-0.9575	120.0	26.95	120.0	4.575	0.07169	24.60
Mean	0.9615	-0.9804	70.00	9.155	120.0	1.934	0.04255	17.92
Std. Deviation	0.03060	0.01565	41.12	7.149	0.0	1.716	0.01684	5.365
Std. Error	0.01369	0.007000	11.87	2.064	0.0	0.4955	0.007533	2.399
Lower 95% CI of mean	0.9235	-0.9999	43.87	4.613	120.0	0.8439	0.02164	11.26
Upper 95% CI of mean	0.9995	-0.9610	96.13	13.70	120.0	3.025	0.06347	24.58
Coefficient of variation	3.18%	1.60%	58.74%	78.09%	0.00%	88.73%	39.58%	29.94%
Geometric mean	0.9611		58.58	7.226	120.0	0.9793	0.04038	17.16
Lower 95% CI of geo. mean	0.9236		39.05	4.634	120.0	0.3816	0.02628	11.17
Upper 95% CI of geo. mean	1.000		87.88	11.27	120.0	2.513	0.06206	26.37
Skewness	-0.5985	0.6229	0.2918	1.620		0.3474	1.857	-0.7060
Kurtosis	-0.3138	-0.2446	-1.940	2.527		-1.545	3.893	2.001

Arm A	CCB Woche 4 Tag 5						
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	Vz_F_obs l	Cl_F_obs ml/h	MRTlast min
Number of values	12	5	12	5	5	5	12
Minimum	57.62	350.3	57.62	0.1317	48.80	132.0	37.03
25% Percentile	144.1	408.1	144.1	0.9340	63.44	171.0	42.86
Median	367.5	466.0	367.5	1.936	90.05	213.7	71.73
75% Percentile	512.5	737.5	512.5	3.244	117.7	259.9	97.57
Maximum	904.7	936.3	904.7	3.375	134.0	301.5	114.6
Mean	371.0	551.4	371.0	2.058	90.48	215.1	70.17
Std. Deviation	253.8	225.5	253.8	1.292	31.26	60.00	26.86
Std. Error	73.26	100.8	73.26	0.5778	13.98	26.83	7.753
Lower 95% CI of mean	209.8	271.5	209.8	0.4543	51.67	140.6	53.10
Upper 95% CI of mean	532.3	831.4	532.3	3.663	129.3	289.6	87.23
Coefficient of variation	68.40%	40.89%	68.40%	62.76%	34.55%	27.90%	38.27%
Geometric mean	280.7	520.9	280.7	1.360	85.86	208.0	65.41
Lower 95% CI of geo. mean	162.7	331.9	162.7	0.2587	54.03	144.3	50.84
Upper 95% CI of geo. mean	484.2	817.6	484.2	7.148	136.4	300.0	84.15
Skewness	0.6961	1.731	0.6961	-0.7213	0.1306	0.1373	0.3152
Kurtosis	0.2096	3.454	0.2096	0.09020	0.7110	1.961	-1.260

ERGEBNISSE

Arm A	CCB Woche 7 Tag 5							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	3	3	12	12	12	12	3	3
Minimum	0.9409	-0.9999	30.00	1.774	120.0	0.1620	0.02716	19.74
25% Percentile	0.9409	-0.9999	37.50	3.237	120.0	0.5595	0.02716	19.74
Median	0.9851	-0.9925	90.00	6.101	120.0	2.113	0.03051	22.72
75% Percentile	0.9997	-0.9700	120.0	11.53	120.0	5.602	0.03511	25.52
Maximum	0.9997	-0.9700	120.0	20.23	120.0	8.102	0.03511	25.52
Mean	0.9753	-0.9875	82.50	7.900	120.0	3.051	0.03092	22.66
Std. Deviation	0.03061	0.01555	38.64	5.632	0.0	2.862	0.003992	2.891
Std. Error	0.01767	0.008980	11.15	1.626	0.0	0.8263	0.002305	1.669
Lower 95% CI of mean	0.8992	-1.026	57.95	4.322	120.0	1.232	0.02101	15.48
Upper 95% CI of mean	1.051	-0.9488	107.1	11.48	120.0	4.870	0.04084	29.84
Coefficient of variation	3.14%	1.58%	46.84%	71.29%	0.00%	93.82%	12.91%	12.76%
Geometric mean	0.9749		72.06	6.245	120.0	1.769	0.03075	22.54
Lower 95% CI of geo. mean	0.9013		49.67	3.922	120.0	0.8082	0.02234	16.37
Upper 95% CI of geo. mean	1.055		104.5	9.944	120.0	3.871	0.04233	31.02
Skewness	-1.302	1.312	-0.3637	1.121		0.9482	0.4661	-0.09188
Kurtosis			-1.687	0.6424		-0.4989		

Arm A	CCB Woche 7 Tag 5						
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	Vz_F_obs l	Cl_F_obs ml/h	MRTlast min
Number of values	12	3	12	3	3	3	12
Minimum	32.70	284.9	32.70	0.6686	72.64	153.0	39.38
25% Percentile	142.6	284.9	142.6	0.6686	72.64	153.0	59.45
Median	274.1	572.5	274.1	2.869	112.2	205.4	82.90
75% Percentile	552.7	690.1	552.7	9.498	210.6	343.2	101.8
Maximum	685.5	690.1	685.5	9.498	210.6	343.2	110.8
Mean	331.3	515.8	331.3	4.345	131.8	233.9	79.53
Std. Deviation	218.0	208.4	218.0	4.596	71.05	98.24	24.87
Std. Error	62.94	120.3	62.94	2.654	41.02	56.72	7.178
Lower 95% CI of mean	192.7	-1.905	192.7	-7.072	-44.67	-10.15	63.73
Upper 95% CI of mean	469.8	1034	469.8	15.76	308.3	477.9	95.33
Coefficient of variation	65.81%	40.40%	65.81%	105.78%	53.90%	42.00%	31.27%
Geometric mean	245.3	482.8	245.3	2.631	119.7	221.0	75.45
Lower 95% CI of geo. mean	135.7	151.6	135.7	0.09691	31.68	80.03	60.25
Upper 95% CI of geo. mean	443.4	1537	443.4	71.44	452.7	610.1	94.48
Skewness	0.2554	-1.132	0.2554	1.296	1.147	1.194	-0.3840
Kurtosis	-1.291		-1.291				-1.228

ERGEBNISSE

Arm B	CCB Woche 1 Tag 1							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	0.8932	-1.000	30.00	3.622	120.0	0.0220	0.008610	10.90
25% Percentile	0.9538	-0.9998	30.00	5.375	180.0	0.03875	0.01196	12.68
Median	0.9898	-0.9949	30.00	8.304	240.0	0.05860	0.02726	25.79
75% Percentile	0.9996	-0.9766	52.50	25.55	345.0	0.3360	0.05478	58.04
Maximum	1.000	-0.9451	150.0	49.86	360.0	0.9600	0.06361	80.51
Mean	0.9752	-0.9874	50.00	15.02	245.0	0.1962	0.03159	35.19
Std. Deviation	0.03343	0.01713	41.12	14.20	82.74	0.2850	0.02049	24.88
Std. Error	0.009652	0.004946	11.87	4.098	23.88	0.08228	0.005915	7.183
Lower 95% CI of mean	0.9540	-0.9983	23.87	5.998	192.4	0.01511	0.01857	19.38
Upper 95% CI of mean	0.9964	-0.9765	76.13	24.04	297.6	0.3773	0.04461	51.00
Coefficient of variation	3.43%	1.74%	82.24%	94.53%	33.77%	145.27%	64.86%	70.72%
Geometric mean	0.9747		40.80	10.43	232.0	0.08959	0.02512	27.59
Lower 95% CI of geo. mean	0.9531		28.00	5.990	185.9	0.04093	0.01571	17.25
Upper 95% CI of geo. mean	0.9967		59.44	18.15	289.7	0.1961	0.04017	44.13
Skewness	-1.619	1.647	1.996	1.549	0.3230	2.112	0.3846	0.7313
Kurtosis	2.248	2.378	2.881	2.121	-1.177	4.404	-1.571	-0.9790

ERGEBNISSE

Arm B	CCB Woche 1 Tag 1						
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	Vz_F_obs l	Cl_F_obs ml/h	MRTlast min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	229.2	230.3	73.83	0.1048	66.73	41.33	41.78
25% Percentile	344.0	349.1	237.1	0.1829	81.37	97.02	51.65
Median	397.3	413.3	388.5	0.3994	114.8	280.7	62.36
75% Percentile	1113	1115	1003	1.804	171.9	361.2	79.91
Maximum	2535	2584	2207	11.18	548.9	599.1	178.6
Mean	731.0	742.3	626.6	1.912	181.3	260.6	76.07
Std. Deviation	666.0	675.2	611.2	3.334	171.2	160.1	40.03
Std. Error	192.3	194.9	176.4	0.9624	49.41	46.22	11.56
Lower 95% CI of mean	307.8	313.3	238.3	-0.2062	72.52	158.8	50.63
Upper 95% CI of mean	1154	1171	1015	4.030	290.0	362.3	101.5
Coefficient of variation	91.11%	90.97%	97.53%	174.36%	94.42%	61.44%	52.63%
Geometric mean	552.0	563.1	406.3	0.6334	137.1	206.6	69.15
Lower 95% CI of geo. mean	346.3	355.0	211.8	0.2470	87.48	125.2	52.72
Upper 95% CI of geo. mean	879.8	893.0	779.3	1.624	214.7	340.8	90.70
Skewness	2.064	2.110	1.744	2.421	1.892	0.5188	1.934
Kurtosis	4.668	4.902	3.380	5.748	2.228	0.3222	3.517

ERGEBNISSE

Arm B	CCB Woche 4 Tag 1							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	0.9585	-0.9999	30.00	3.932	150.0	0.0250	0.008481	12.03
25% Percentile	0.9784	-0.9993	30.00	6.354	150.0	0.07375	0.02412	18.76
Median	0.9927	-0.9964	30.00	10.52	210.0	0.1963	0.02897	23.96
75% Percentile	0.9985	-0.9891	60.00	14.25	240.0	0.2280	0.03696	28.76
Maximum	0.9999	-0.9790	120.0	25.00	360.0	0.3010	0.05763	81.73
Mean	0.9878	-0.9939	47.50	11.21	210.0	0.1650	0.03132	27.26
Std. Deviation	0.01353	0.006827	29.89	6.318	62.67	0.08986	0.01229	17.99
Std. Error	0.003905	0.001971	8.627	1.824	18.09	0.02594	0.003547	5.192
Lower 95% CI of mean	0.9792	-0.9982	28.51	7.193	170.2	0.1079	0.02352	15.83
Upper 95% CI of mean	0.9964	-0.9895	66.49	15.22	249.8	0.2221	0.03913	38.68
Coefficient of variation	1.37%	0.69%	62.92%	56.37%	29.84%	54.47%	39.22%	65.99%
Geometric mean	0.9878		41.42	9.702	202.3	0.1325	0.02876	24.10
Lower 95% CI of geo. mean	0.9791		29.99	6.767	169.3	0.08021	0.02135	17.89
Upper 95% CI of geo. mean	0.9964		57.21	13.91	241.7	0.2189	0.03875	32.47
Skewness	-1.145	0.0	1.712	0.9847	1.149	-0.3144	0.4882	2.904
Kurtosis	0.4343	0.4654	2.226	0.6050	1.726	-1.179	1.526	9.353

ERGEBNISSE

Arm B	CCB Woche 4 Tag 1						
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	Vz_F_obs l	Cl_F_obs ml/h	MRTlast min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	293.3	294.2	215.4	0.1636	54.52	98.34	42.77
25% Percentile	368.9	377.6	307.1	0.3919	83.27	130.5	44.37
Median	551.4	566.7	439.2	0.8496	106.3	238.4	64.24
75% Percentile	859.6	867.6	656.3	1.317	163.9	302.9	101.1
Maximum	1057	1062	1030	5.339	572.3	469.0	121.8
Mean	602.2	609.4	498.0	1.313	151.9	232.7	72.88
Std. Deviation	262.8	263.3	238.8	1.520	140.3	112.2	30.69
Std. Error	75.87	76.01	68.94	0.4387	40.49	32.40	8.859
Lower 95% CI of mean	435.2	442.1	346.3	0.3477	62.76	161.4	53.39
Upper 95% CI of mean	769.1	776.7	649.7	2.279	241.0	304.0	92.38
Coefficient of variation	43.64%	43.21%	47.96%	115.72%	92.36%	48.23%	42.10%
Geometric mean	550.7	558.1	450.7	0.8255	120.8	208.4	67.19
Lower 95% CI of geo. mean	415.5	421.8	335.5	0.4442	80.73	151.9	51.44
Upper 95% CI of geo. mean	730.0	738.5	605.5	1.534	180.7	285.9	87.76
Skewness	0.4424	0.4224	1.038	2.145	2.838	0.6398	0.4704
Kurtosis	-1.361	-1.373	0.7885	4.362	8.782	-0.08277	-1.524

ERGEBNISSE

Arm B	CCB Woche 7 Tag 1							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	0.2675	-1.000	30.00	3.438	150.0	0.0380	0.002735	16.22
25% Percentile	0.9006	-0.9984	30.00	6.135	180.0	0.1390	0.007273	20.42
Median	0.9941	-0.9971	45.00	9.046	210.0	0.2090	0.02326	32.53
75% Percentile	0.9967	-0.9490	82.50	11.56	240.0	0.3650	0.03396	97.12
Maximum	1.000	-0.5172	150.0	43.17	360.0	0.7288	0.04274	253.5
Mean	0.9106	-0.9453	57.50	12.65	217.5	0.2741	0.02220	66.70
Std. Deviation	0.2071	0.1366	37.20	11.36	55.94	0.2234	0.01464	73.34
Std. Error	0.05979	0.03944	10.74	3.279	16.15	0.06448	0.004227	21.17
Lower 95% CI of mean	0.7790	-1.032	33.86	5.429	182.0	0.1321	0.01290	20.11
Upper 95% CI of mean	1.042	-0.8584	81.14	19.86	253.0	0.4160	0.03150	113.3
Coefficient of variation	22.74%	14.45%	64.70%	89.82%	25.72%	81.50%	65.96%	109.95%
Geometric mean	0.8697		48.99	9.812	211.7	0.1957	0.01622	42.72
Lower 95% CI of geo. mean	0.6857		34.14	6.326	182.3	0.1090	0.008939	23.54
Upper 95% CI of geo. mean	1.103		70.32	15.22	245.9	0.3513	0.02945	77.54
Skewness	-3.206	3.305	1.558	2.212	1.483	1.209	-0.01191	1.860
Kurtosis	10.65	11.17	2.454	4.759	3.115	0.6625	-1.712	3.170

ERGEBNISSE

Arm B	CCB Woche 7 Tag 1						
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	Vz_F_obs l	Cl_F_obs ml/h	MRTlast min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	196.1	267.6	134.2	0.2810	32.55	61.38	40.51
25% Percentile	313.3	326.8	286.0	0.5194	103.9	123.9	47.34
Median	512.1	564.9	438.0	1.491	175.9	216.0	68.37
75% Percentile	879.6	914.8	642.4	14.94	466.5	394.8	94.43
Maximum	1569	1574	1543	28.74	1650	477.0	138.8
Mean	630.9	665.9	539.3	7.172	397.9	241.3	74.20
Std. Deviation	409.1	398.0	405.1	10.85	527.8	139.4	30.72
Std. Error	118.1	114.9	116.9	3.131	152.3	40.25	8.869
Lower 95% CI of mean	371.0	413.0	281.9	0.2793	62.56	152.7	54.68
Upper 95% CI of mean	890.8	918.7	796.7	14.06	733.2	329.9	93.72
Coefficient of variation	64.84%	59.76%	75.11%	151.26%	132.64%	57.78%	41.40%
Geometric mean	528.1	572.9	428.5	2.106	208.6	203.0	68.77
Lower 95% CI of geo. mean	356.4	399.6	273.5	0.7317	100.9	135.0	53.16
Upper 95% CI of geo. mean	782.6	821.3	671.5	6.059	431.0	305.4	88.96
Skewness	1.261	1.223	1.609	1.450	1.892	0.5723	0.7694
Kurtosis	1.168	1.100	2.646	0.4237	2.503	-0.8872	-0.08402

ERGEBNISSE

Arm B	CCB Woche 1 Tag 5							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	6	6	12	12	12	12	6	6
Minimum	0.8600	-0.9998	30.00	3.850	120.0	0.1550	0.02331	16.84
25% Percentile	0.9601	-0.9988	30.00	4.808	120.0	0.2605	0.02374	18.21
Median	0.9948	-0.9974	60.00	8.042	120.0	1.085	0.03300	21.27
75% Percentile	0.9976	-0.9794	82.50	14.95	120.0	4.097	0.03813	29.20
Maximum	0.9996	-0.9273	120.0	32.98	120.0	14.18	0.04116	29.74
Mean	0.9733	-0.9862	57.50	12.22	120.0	2.716	0.03191	22.80
Std. Deviation	0.05555	0.02885	29.89	9.456	0.0	4.110	0.007489	5.572
Std. Error	0.02268	0.01178	8.627	2.730	0.0	1.186	0.003057	2.275
Lower 95% CI of mean	0.9150	-1.016	38.51	6.208	120.0	0.1043	0.02405	16.95
Upper 95% CI of mean	1.032	-0.9559	76.49	18.22	120.0	5.327	0.03977	28.65
Coefficient of variation	5.71%	2.93%	51.98%	77.41%	0.00%	151.35%	23.47%	24.44%
Geometric mean	0.9718		50.95	9.545	120.0	1.044	0.03116	22.25
Lower 95% CI of geo. mean	0.9126		36.79	6.029	120.0	0.4103	0.02416	17.25
Upper 95% CI of geo. mean	1.035		70.57	15.11	120.0	2.657	0.04018	28.69
Skewness	-2.441	2.442	0.8536	1.378		2.318	-0.09370	0.4050
Kurtosis	5.969	5.971	-0.01385	1.111		5.718	-2.189	-2.186

ERGEBNISSE

Arm B	CCB Woche 1 Tag 5						
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	Vz_F_obs l	Cl_F_obs ml/h	MRTlast min
Number of values	12	6	12	6	6	6	12
Minimum	203.3	247.5	203.3	1.771	49.48	69.20	44.17
25% Percentile	240.3	267.4	240.3	1.985	83.44	142.4	47.52
Median	357.1	364.0	357.1	3.502	146.6	340.3	57.61
75% Percentile	882.5	968.1	882.5	10.60	252.8	475.0	77.41
Maximum	1732	1509	1732	17.85	324.8	503.5	86.85
Mean	624.6	591.1	624.6	6.143	165.2	314.3	61.73
Std. Deviation	510.5	491.0	510.5	6.236	100.6	172.3	15.40
Std. Error	147.4	200.4	147.4	2.546	41.07	70.33	4.445
Lower 95% CI of mean	300.3	75.83	300.3	-0.4005	59.59	133.5	51.95
Upper 95% CI of mean	949.0	1106	949.0	12.69	270.8	495.1	71.52
Coefficient of variation	81.74%	83.06%	81.74%	101.50%	60.91%	54.82%	24.94%
Geometric mean	469.4	468.5	469.4	4.213	138.7	259.4	60.02
Lower 95% CI of geo. mean	286.7	223.5	286.7	1.602	68.27	116.4	51.30
Upper 95% CI of geo. mean	768.6	982.0	768.6	11.08	281.9	577.9	70.21
Skewness	1.219	1.731	1.219	1.726	0.6781	-0.4194	0.3844
Kurtosis	0.5600	2.677	0.5600	2.860	-0.2648	-1.534	-1.578

ERGEBNISSE

Arm B	CCB Woche 4 Tag 5							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	9	9	12	12	12	12	9	9
Minimum	0.7856	-1.000	30.00	4.873	60.00	0.2123	0.01025	16.08
25% Percentile	0.9548	-0.9998	30.00	5.911	120.0	0.3518	0.01973	17.74
Median	0.9976	-0.9988	30.00	11.22	120.0	0.9220	0.03204	21.63
75% Percentile	0.9996	-0.9770	52.50	26.05	120.0	1.983	0.03908	39.10
Maximum	1.000	-0.8864	90.00	66.62	120.0	13.77	0.04310	67.62
Mean	0.9651	-0.9818	40.00	19.03	115.0	2.269	0.03005	28.91
Std. Deviation	0.07165	0.03791	19.54	18.81	17.32	3.785	0.01148	18.11
Std. Error	0.02388	0.01264	5.641	5.430	5.000	1.093	0.003827	6.037
Lower 95% CI of mean	0.9101	-1.011	27.58	7.079	104.0	-0.1357	0.02122	14.99
Upper 95% CI of mean	1.020	-0.9526	52.42	30.98	126.0	4.675	0.03888	42.84
Coefficient of variation	7.42%	3.86%	48.85%	98.85%	15.06%	166.80%	38.21%	62.63%
Geometric mean	0.9625		36.90	13.09	113.3	1.035	0.02735	25.34
Lower 95% CI of geo. mean	0.9049		28.85	7.508	99.74	0.4694	0.01854	17.17
Upper 95% CI of geo. mean	1.024		47.21	22.82	128.6	2.284	0.04036	37.39
Skewness	-2.458	2.491	1.930	1.777	-3.464	2.993	-0.9048	1.707
Kurtosis	6.095	6.284	3.165	3.000	12.00	9.442	-0.3561	1.850

ERGEBNISSE

Arm B	CCB Woche 4 Tag 5						
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	Vz_F_obs l	Cl_F_obs ml/h	MRTlast min
Number of values	12	9	11	9	9	9	12
Minimum	217.9	223.4	217.9	0.9876	16.58	39.48	36.69
25% Percentile	301.6	291.9	280.6	2.002	62.63	97.55	43.19
Median	528.0	521.5	516.4	3.278	126.1	201.3	47.32
75% Percentile	1068	1255	920.7	11.54	255.5	472.1	57.56
Maximum	2409	2447	2409	26.70	480.8	574.8	69.08
Mean	769.6	841.2	712.5	7.453	167.3	260.1	50.16
Std. Deviation	636.8	734.6	634.9	8.632	145.0	202.4	9.780
Std. Error	183.8	244.9	191.4	2.877	48.34	67.46	2.823
Lower 95% CI of mean	365.0	276.5	286.0	0.8175	55.81	104.5	43.94
Upper 95% CI of mean	1174	1406	1139	14.09	278.8	415.6	56.37
Coefficient of variation	82.75%	87.33%	89.11%	115.83%	86.69%	77.82%	19.50%
Geometric mean	589.1	618.6	544.6	4.372	114.4	187.8	49.34
Lower 95% CI of geo. mean	366.1	328.7	333.1	1.900	52.75	93.01	43.82
Upper 95% CI of geo. mean	948.0	1164	890.3	10.06	248.2	379.2	55.55
Skewness	1.743	1.535	2.183	1.763	1.354	0.7137	0.8970
Kurtosis	3.318	2.078	5.406	2.583	1.852	-1.052	0.01932

ERGEBNISSE

Arm B	CCB Woche 7 Tag 5							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	6	6	12	12	12	12	6	6
Minimum	0.9892	-0.9995	30.00	1.540	120.0	0.1458	0.01722	13.40
25% Percentile	0.9905	-0.9993	30.00	6.612	120.0	0.4473	0.02581	17.53
Median	0.9969	-0.9985	45.00	10.78	120.0	1.344	0.02989	23.20
75% Percentile	0.9987	-0.9952	60.00	18.33	120.0	4.108	0.04043	28.19
Maximum	0.9989	-0.9946	120.0	22.25	120.0	8.359	0.05171	40.24
Mean	0.9953	-0.9976	52.50	11.84	120.0	2.329	0.03234	23.86
Std. Deviation	0.004260	0.002137	28.96	6.663	0.0	2.523	0.01139	8.987
Std. Error	0.001739	0.0008724	8.360	1.923	0.0	0.7284	0.004651	3.669
Lower 95% CI of mean	0.9908	-0.9999	34.10	7.606	120.0	0.7262	0.02039	14.42
Upper 95% CI of mean	0.9997	-0.9954	70.90	16.07	120.0	3.933	0.04430	33.29
Coefficient of variation	0.43%	0.21%	55.16%	56.27%	0.00%	108.33%	35.22%	37.67%
Geometric mean	0.9952		46.49	9.723	120.0	1.243	0.03069	22.58
Lower 95% CI of geo. mean	0.9908		33.85	6.063	120.0	0.5561	0.02106	15.49
Upper 95% CI of geo. mean	0.9997		63.87	15.59	120.0	2.780	0.04474	32.92
Skewness	0.0	0.0	1.319	0.4253		1.428	0.7727	1.296
Kurtosis	-1.791	-1.790	1.408	-0.6708		1.648	1.798	2.835

ERGEBNISSE

Arm B	CCB Woche 7 Tag 5						
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	Vz_F_obs l	Cl_F_obs ml/h	MRTlast min
Number of values	12	6	12	6	6	6	12
Minimum	96.75	244.1	96.75	0.7773	114.1	121.4	42.63
25% Percentile	359.5	333.0	359.5	2.194	116.6	207.2	44.53
Median	496.1	408.1	496.1	3.708	136.0	287.3	60.47
75% Percentile	714.2	559.5	714.2	7.400	193.5	406.9	73.21
Maximum	1092	795.6	1092	9.107	328.6	565.3	87.86
Mean	534.6	449.9	534.6	4.466	163.4	308.5	60.91
Std. Deviation	277.0	187.0	277.0	3.004	81.93	148.1	16.61
Std. Error	79.96	76.36	79.96	1.227	33.45	60.46	4.796
Lower 95% CI of mean	358.7	253.6	358.7	1.313	77.47	153.1	50.35
Upper 95% CI of mean	710.6	646.2	710.6	7.619	249.4	464.0	71.46
Coefficient of variation	51.81%	41.58%	51.81%	67.27%	50.12%	48.00%	27.28%
Geometric mean	457.0	421.7	457.0	3.479	151.5	279.0	58.86
Lower 95% CI of geo. mean	303.0	280.8	303.0	1.409	100.4	164.0	49.49
Upper 95% CI of geo. mean	689.3	633.3	689.3	8.588	228.6	474.8	70.01
Skewness	0.4976	1.453	0.4976	0.6223	2.315	0.9271	0.3216
Kurtosis	0.1830	2.988	0.1830	-0.3090	5.492	1.909	-1.477

Tabelle 19: Deskriptive Statistik NCA - 5'-DFCR

Arm A	5'DFCR Woche 1 Tag 1							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	11	11	12	12	12	12	11	11
Minimum	0.9712	-0.9999	30.00	2.545	180.0	0.0470	0.007811	26.20
25% Percentile	0.9791	-0.9997	30.00	4.318	240.0	0.08625	0.01356	32.88
Median	0.9942	-0.9971	60.00	7.657	240.0	0.1952	0.01649	42.03
75% Percentile	0.9994	-0.9895	90.00	9.585	300.0	0.5405	0.02108	51.12
Maximum	0.9999	-0.9855	180.0	11.83	360.0	1.492	0.02645	88.74
Mean	0.9899	-0.9949	70.00	7.122	260.0	0.4076	0.01699	45.33
Std. Deviation	0.01056	0.005316	44.92	3.211	53.26	0.4434	0.005433	17.11
Std. Error	0.003184	0.001603	12.97	0.9269	15.37	0.1280	0.001638	5.159
Lower 95% CI of mean	0.9828	-0.9985	41.46	5.082	226.2	0.1259	0.01334	33.84
Upper 95% CI of mean	0.9970	-0.9913	98.54	9.162	293.8	0.6893	0.02064	56.83
Coefficient of variation	1.07%	0.53%	64.18%	45.09%	20.48%	108.77%	31.98%	37.74%
Geometric mean	0.9898		59.16	6.351	254.9	0.2377	0.01616	42.88
Lower 95% CI of geo. mean	0.9827		40.45	4.539	223.0	0.1175	0.01286	34.12
Upper 95% CI of geo. mean	0.9970		86.51	8.886	291.3	0.4806	0.02032	53.90
Skewness	-0.7736	0.0	1.458	-0.09018	0.1387	1.617	0.3071	1.655
Kurtosis	-0.9787	-0.9697	2.283	-1.481	-0.2538	2.318	-0.1966	3.970

Arm A	5'DFCR Woche 1 Tag 1				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	11	12	11	12
Minimum	339.5	376.3	68.84	0.4489	58.12
25% Percentile	434.8	462.7	282.3	0.6813	70.26
Median	527.0	590.5	429.2	1.726	85.40
75% Percentile	647.9	664.0	550.1	9.786	119.3
Maximum	1113	1121	717.9	19.11	177.3
Mean	579.2	630.9	422.6	4.983	96.64
Std. Deviation	211.5	232.6	195.5	6.175	33.25
Std. Error	61.06	70.14	56.43	1.862	9.599
Lower 95% CI of mean	444.8	474.6	298.4	0.8351	75.51
Upper 95% CI of mean	713.6	787.2	546.7	9.131	117.8
Coefficient of variation	36.52%	36.87%	46.26%	123.91%	34.41%
Geometric mean	549.9	597.8	363.9	2.279	92.09
Lower 95% CI of geo. mean	447.0	477.5	239.7	0.9247	75.32
Upper 95% CI of geo. mean	676.3	748.3	552.3	5.618	112.6
Skewness	1.591	1.307	-0.1839	1.443	1.320
Kurtosis	3.011	1.042	-0.4028	1.398	2.028

ERGEBNISSE

Arm A	5'DFCR Woche 4 Tag 1							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	11	11	12	12	12	12	11	11
Minimum	0.9714	-0.9998	30.00	2.741	180.0	0.0740	0.003135	21.04
25% Percentile	0.9869	-0.9996	60.00	3.428	240.0	0.1110	0.01398	36.15
Median	0.9963	-0.9981	75.00	6.738	300.0	0.2270	0.01500	46.20
75% Percentile	0.9993	-0.9934	142.5	11.17	360.0	0.5910	0.01917	49.59
Maximum	0.9996	-0.9856	180.0	12.90	360.0	5.030	0.03294	221.1
Mean	0.9920	-0.9960	95.00	7.217	295.0	0.7062	0.01616	62.13
Std. Deviation	0.01039	0.005234	54.02	3.836	59.77	1.394	0.007765	56.87
Std. Error	0.003132	0.001578	15.59	1.107	17.25	0.4023	0.002341	17.15
Lower 95% CI of mean	0.9851	-0.9995	60.68	4.780	257.0	-0.1793	0.01094	23.93
Upper 95% CI of mean	0.9990	-0.9925	129.3	9.654	333.0	1.592	0.02138	100.3
Coefficient of variation	1.05%	0.53%	56.86%	53.15%	20.26%	197.35%	48.05%	91.53%
Geometric mean	0.9920		80.45	6.248	288.9	0.2832	0.01401	49.47
Lower 95% CI of geo. mean	0.9850		54.05	4.334	251.4	0.1302	0.009176	32.39
Upper 95% CI of geo. mean	0.9990		119.7	9.009	332.0	0.6157	0.02140	75.54
Skewness	-1.491	0.0	0.4879	0.3172	-0.4705	3.204	0.4777	2.619
Kurtosis	0.8336	0.8448	-1.146	-1.610	-0.6538	10.60	1.757	7.168

Arm A	5'DFCR Woche 4 Tag 1				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	11	12	11	12
Minimum	229.3	255.5	6.915	0.4002	59.24
25% Percentile	385.5	447.8	112.6	1.203	84.03
Median	514.3	561.4	366.2	2.474	112.7
75% Percentile	821.5	1025	574.9	10.26	170.9
Maximum	1991	2753	786.3	27.68	211.1
Mean	680.5	806.0	354.5	6.604	124.9
Std. Deviation	475.3	696.6	260.5	9.211	50.35
Std. Error	137.2	210.0	75.21	2.777	14.54
Lower 95% CI of mean	378.5	338.0	188.9	0.4161	92.94
Upper 95% CI of mean	982.4	1274	520.0	12.79	156.9
Coefficient of variation	69.84%	86.43%	73.50%	139.47%	40.31%
Geometric mean	574.8	643.7	202.8	2.776	115.9
Lower 95% CI of geo. mean	397.7	415.5	79.99	1.084	89.38
Upper 95% CI of geo. mean	830.8	997.2	514.3	7.109	150.2
Skewness	2.133	2.528	0.2043	1.731	0.5575
Kurtosis	5.354	7.160	-1.093	1.968	-0.8542

ERGEBNISSE

Arm A	5'DFCR Woche 7 Tag 1							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	0.9593	-1.000	30.00	1.848	180.0	0.0400	0.009344	25.93
25% Percentile	0.9750	-0.9998	60.00	4.172	240.0	0.09933	0.01213	34.30
Median	0.9944	-0.9972	60.00	5.943	270.0	0.1970	0.01682	41.22
75% Percentile	0.9997	-0.9874	82.50	7.998	300.0	0.3278	0.02021	57.20
Maximum	1.000	-0.9795	90.00	11.77	360.0	0.5960	0.02674	74.18
Mean	0.9870	-0.9934	62.50	6.236	270.0	0.2266	0.01669	45.19
Std. Deviation	0.01440	0.007267	20.06	3.084	47.86	0.1566	0.004982	14.00
Std. Error	0.004158	0.002098	5.790	0.8902	13.82	0.04521	0.001438	4.042
Lower 95% CI of mean	0.9778	-0.9981	49.76	4.277	239.6	0.1271	0.01352	36.30
Upper 95% CI of mean	0.9961	-0.9888	75.24	8.195	300.4	0.3262	0.01985	54.09
Coefficient of variation	1.46%	0.73%	32.09%	49.45%	17.73%	69.11%	29.86%	30.98%
Geometric mean	0.9869		59.16	5.519	266.0	0.1777	0.01601	43.30
Lower 95% CI of geo. mean	0.9777		46.96	3.921	236.8	0.1083	0.01319	35.69
Upper 95% CI of geo. mean	0.9961		74.52	7.768	298.8	0.2914	0.01942	52.54
Skewness	-0.8472	0.0	-0.08620	0.6434	0.0	1.171	0.4291	0.6987
Kurtosis	-0.7059	-0.6879	-0.1896	-0.2084	0.1497	1.674	-0.1598	-0.06379

Arm A	5'DFCR Woche 7 Tag 1				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	12	12	12	12
Minimum	165.8	182.3	128.3	0.2771	66.98
25% Percentile	359.5	365.0	266.7	1.183	73.70
Median	492.8	512.9	358.9	2.407	94.62
75% Percentile	680.8	684.4	492.6	4.184	105.4
Maximum	802.9	823.9	651.3	13.79	134.3
Mean	505.5	520.9	377.2	3.642	94.07
Std. Deviation	193.1	191.4	163.2	3.943	21.76
Std. Error	55.76	55.24	47.10	1.138	6.281
Lower 95% CI of mean	382.7	399.3	273.5	1.137	80.24
Upper 95% CI of mean	628.2	642.5	480.9	6.147	107.9
Coefficient of variation	38.21%	36.74%	43.25%	108.26%	23.13%
Geometric mean	466.4	484.4	341.1	2.291	91.85
Lower 95% CI of geo. mean	351.4	370.8	249.2	1.185	79.51
Upper 95% CI of geo. mean	619.0	632.9	467.0	4.430	106.1
Skewness	0.03710	0.08662	0.2263	1.978	0.5705
Kurtosis	-0.5860	-0.4635	-0.5802	3.636	-0.5785

ERGEBNISSE

Arm A	5'DFCR Woche 1 Tag 5							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	5	5	12	12	12	12	5	5
Minimum	0.9812	-1.000	30.00	2.461	120.0	0.9700	0.01351	30.95
25% Percentile	0.9860	-0.9997	30.00	3.872	120.0	1.537	0.01501	34.00
Median	0.9982	-0.9991	60.00	5.251	120.0	2.569	0.01863	37.21
75% Percentile	0.9993	-0.9930	90.00	9.322	120.0	3.739	0.02055	46.63
Maximum	1.000	-0.9906	120.0	14.01	120.0	5.199	0.02240	51.30
Mean	0.9938	-0.9969	62.50	6.376	120.0	2.657	0.01795	39.70
Std. Deviation	0.007893	0.003966	34.94	3.474	0.0	1.333	0.003262	7.574
Std. Error	0.003530	0.001774	10.08	1.003	0.0	0.3847	0.001459	3.387
Lower 95% CI of mean	0.9840	-1.002	40.30	4.168	120.0	1.811	0.01390	30.29
Upper 95% CI of mean	1.004	-0.9919	84.70	8.583	120.0	3.504	0.02200	49.10
Coefficient of variation	0.79%	0.40%	55.90%	54.49%	0.00%	50.15%	18.17%	19.08%
Geometric mean	0.9937		53.98	5.595	120.0	2.349	0.01771	39.14
Lower 95% CI of geo. mean	0.9840		37.61	3.985	120.0	1.675	0.01405	31.06
Upper 95% CI of geo. mean	1.004		77.48	7.857	120.0	3.295	0.02232	49.32
Skewness	0.0	0.0	0.6400	1.030	0.0	0.5912	-0.02241	0.8342
Kurtosis	0.8534	0.8728	-1.009	0.5323	0.0	-0.5028	0.6533	1.149

Arm A	5'DFCR Woche 1 Tag 5				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	5	12	5	12
Minimum	108.8	412.0	108.8	11.12	48.33
25% Percentile	167.3	415.0	167.3	11.57	58.06
Median	383.3	468.1	383.3	17.30	63.93
75% Percentile	593.9	993.9	593.9	22.73	93.33
Maximum	964.6	1199	964.6	25.89	101.2
Mean	412.4	657.2	412.4	17.18	71.91
Std. Deviation	276.0	340.6	276.0	6.018	18.94
Std. Error	79.68	152.3	79.68	2.692	5.468
Lower 95% CI of mean	237.0	234.2	237.0	9.706	59.88
Upper 95% CI of mean	587.7	1080	587.7	24.65	83.95
Coefficient of variation	66.94%	51.83%	66.94%	35.03%	26.34%
Geometric mean	332.4	597.6	332.4	16.36	69.77
Lower 95% CI of geo. mean	212.4	333.0	212.4	10.59	59.35
Upper 95% CI of geo. mean	520.3	1073	520.3	25.26	82.00
Skewness	0.9334	1.332	0.9334	0.6013	0.6549
Kurtosis	0.01525	0.8010	0.01525	-0.5298	-1.165

ERGEBNISSE

Arm A	5'DFCR Woche 4 Tag 5							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	2	2	12	12	12	12	2	2
Minimum	0.9622	-0.9949	30.00	1.135	120.0	0.3300	0.01553	26.02
25% Percentile	0.9622	-0.9949	60.00	3.769	120.0	1.212	0.01553	26.02
Median	0.9760	-0.9879	90.00	5.283	120.0	1.719	0.02108	35.33
75% Percentile	0.9898	-0.9809	90.00	8.092	120.0	3.131	0.02664	44.63
Maximum	0.9898	-0.9809	120.0	10.31	120.0	5.138	0.02664	44.63
Mean	0.9760	-0.9879	77.50	5.465	120.0	2.208	0.02108	35.33
Std. Deviation	0.01949	0.009864	29.89	2.859	0.0	1.407	0.007854	13.16
Std. Error	0.01378	0.006975	8.627	0.8252	0.0	0.4063	0.005553	9.305
Lower 95% CI of mean	0.8009	-1.077	58.51	3.649	120.0	1.314	-0.04948	-82.90
Upper 95% CI of mean	1.151	-0.8993	96.49	7.282	120.0	3.102	0.09165	153.6
Coefficient of variation	2.00%	1.00%	38.56%	52.31%	0.00%	63.75%	37.25%	37.25%
Geometric mean	0.9759		71.04	4.609	120.0	1.789	0.02034	34.08
Lower 95% CI of geo. mean	0.8156		52.80	3.002	120.0	1.124	0.0006604	1.107
Upper 95% CI of geo. mean	1.168		95.60	7.075	120.0	2.847	0.6264	1050
Skewness			-0.2743	0.1454	0.0	0.9380		
Kurtosis			-0.6538	-0.7600	0.0	0.2608		

Arm A	5'DFCR Woche 4 Tag 5				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	2	12	2	12
Minimum	22.07	599.0	22.07	7.471	52.22
25% Percentile	169.9	599.0	169.9	7.471	55.80
Median	392.0	645.2	392.0	14.02	70.69
75% Percentile	488.7	691.4	488.7	20.57	94.18
Maximum	554.3	691.4	554.3	20.57	113.1
Mean	341.1	645.2	341.1	14.02	75.40
Std. Deviation	187.0	65.34	187.0	9.264	21.41
Std. Error	53.99	46.21	53.99	6.551	6.179
Lower 95% CI of mean	222.2	58.11	222.2	-69.21	61.80
Upper 95% CI of mean	459.9	1232	459.9	97.25	89.00
Coefficient of variation	54.84%	10.13%	54.84%	66.07%	28.39%
Geometric mean	248.6	643.6	248.6	12.40	72.76
Lower 95% CI of geo. mean	127.3	258.7	127.3	0.01989	61.02
Upper 95% CI of geo. mean	485.5	1601	485.5	7728	86.74
Skewness	-0.6839		-0.6839		0.5929
Kurtosis	-0.8412		-0.8412		-1.031

ERGEBNISSE

Arm A	5'DFCR Woche 7 Tag 5							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	2	2	12	12	12	12	2	2
Minimum	0.9591	-0.9994	30.00	0.6800	120.0	0.3064	0.01620	29.82
25% Percentile	0.9591	-0.9994	67.50	2.750	120.0	1.035	0.01620	29.82
Median	0.9790	-0.9894	90.00	4.090	120.0	2.308	0.01972	36.31
75% Percentile	0.9989	-0.9793	120.0	6.495	120.0	3.858	0.02325	42.79
Maximum	0.9989	-0.9793	120.0	8.559	120.0	6.313	0.02325	42.79
Mean	0.9790	-0.9894	87.50	4.539	120.0	2.501	0.01972	36.31
Std. Deviation	0.02814	0.01422	32.51	2.584	0.0	1.738	0.004985	9.176
Std. Error	0.01990	0.01006	9.384	0.7459	0.0	0.5017	0.003525	6.489
Lower 95% CI of mean	0.7261	-1.117	66.85	2.898	120.0	1.397	-0.02506	-46.14
Upper 95% CI of mean	1.232	-0.8616	108.2	6.181	120.0	3.606	0.06451	118.8
Coefficient of variation	2.87%	1.44%	37.15%	56.92%	0.00%	69.48%	25.28%	25.28%
Geometric mean	0.9788		79.74	3.709	120.0	1.892	0.01940	35.72
Lower 95% CI of geo. mean	0.7560		58.09	2.316	120.0	1.093	0.001954	3.597
Upper 95% CI of geo. mean	1.267		109.5	5.940	120.0	3.276	0.1927	354.7
Skewness			-0.8371	0.2703	0.0	0.8690		
Kurtosis			-0.2385	-0.9910	0.0	0.6140		

Arm A	5'DFCR Woche 7 Tag 5				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	2	12	2	12
Minimum	11.91	558.5	11.91	11.28	53.57
25% Percentile	87.91	558.5	87.91	11.28	72.10
Median	246.2	580.2	246.2	14.11	84.59
75% Percentile	426.6	601.9	426.6	16.94	95.65
Maximum	534.0	601.9	534.0	16.94	115.7
Mean	249.3	580.2	249.3	14.11	83.88
Std. Deviation	181.8	30.69	181.8	3.995	18.84
Std. Error	52.49	21.70	52.49	2.825	5.438
Lower 95% CI of mean	133.7	304.5	133.7	-21.79	71.91
Upper 95% CI of mean	364.8	855.9	364.8	50.01	95.84
Coefficient of variation	72.95%	5.29%	72.95%	28.32%	22.46%
Geometric mean	167.6	579.8	167.6	13.82	81.80
Lower 95% CI of geo. mean	82.34	360.4	82.34	1.049	70.26
Upper 95% CI of geo. mean	341.3	932.7	341.3	182.2	95.23
Skewness	0.4212		0.4212		-0.1821
Kurtosis	-1.119		-1.119		-0.3328

ERGEBNISSE

Arm B	5'DFCR Woche 1 Tag 1							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	0.9638	-0.9997	30.00	2.168	240.0	0.1720	0.002898	32.57
25% Percentile	0.9722	-0.9992	60.00	4.641	240.0	0.2563	0.01183	39.78
Median	0.9880	-0.9940	60.00	6.452	270.0	0.3635	0.01484	46.89
75% Percentile	0.9984	-0.9860	82.50	11.21	360.0	0.6615	0.01743	58.60
Maximum	0.9994	-0.9818	150.0	17.11	360.0	0.7950	0.02128	239.2
Mean	0.9856	-0.9928	70.00	8.176	290.0	0.4358	0.01434	63.09
Std. Deviation	0.01380	0.006956	34.64	4.533	56.25	0.2240	0.004843	56.28
Std. Error	0.003982	0.002008	10.00	1.308	16.24	0.06466	0.001398	16.25
Lower 95% CI of mean	0.9768	-0.9972	47.99	5.296	254.3	0.2935	0.01126	27.33
Upper 95% CI of mean	0.9944	-0.9883	92.01	11.06	325.7	0.5781	0.01741	98.85
Coefficient of variation	1.40%	0.70%	49.49%	55.44%	19.40%	51.39%	33.78%	89.21%
Geometric mean	0.9855		63.23	7.027	285.1	0.3861	0.01311	52.86
Lower 95% CI of geo. mean	0.9768		46.95	4.813	252.6	0.2784	0.009428	38.01
Upper 95% CI of geo. mean	0.9944		85.14	10.26	321.9	0.5356	0.01824	73.52
Skewness	-0.4896	0.0	1.338	0.7112	0.3826	0.6408	-0.9486	3.283
Kurtosis	-1.411	-1.402	1.718	-0.3380	-1.931	-1.242	1.916	11.10

Arm B	5'DFCR Woche 1 Tag 1				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	12	12	12	12
Minimum	293.1	387.8	34.95	0.7078	73.36
25% Percentile	452.4	489.3	329.6	2.260	85.43
Median	720.6	754.5	483.8	3.065	97.29
75% Percentile	1122	1153	846.2	5.499	116.9
Maximum	2174	2245	1340	42.81	203.4
Mean	853.8	898.4	573.2	6.968	109.2
Std. Deviation	550.4	543.8	398.1	11.55	36.69
Std. Error	158.9	157.0	114.9	3.334	10.59
Lower 95% CI of mean	504.1	552.8	320.3	-0.3691	85.93
Upper 95% CI of mean	1204	1244	826.1	14.30	132.6
Coefficient of variation	64.47%	60.54%	69.45%	165.73%	33.59%
Geometric mean	720.0	781.2	393.7	3.769	104.8
Lower 95% CI of geo. mean	491.0	556.8	194.5	1.979	87.22
Upper 95% CI of geo. mean	1056	1096	796.8	7.179	125.8
Skewness	1.414	1.582	0.5573	3.207	1.833
Kurtosis	1.921	2.490	-0.2429	10.63	3.456

ERGEBNISSE

Arm B	5 th DFCR Woche 4 Tag 1							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	0.9527	-1.000	30.00	2.859	180.0	0.0270	0.01064	32.18
25% Percentile	0.9780	-0.9985	30.00	3.908	240.0	0.1838	0.01213	35.06
Median	0.9925	-0.9962	45.00	7.058	300.0	0.3280	0.01511	45.89
75% Percentile	0.9970	-0.9890	82.50	8.637	300.0	0.6238	0.01977	57.22
Maximum	1.000	-0.9761	120.0	11.67	360.0	1.114	0.02154	65.13
Mean	0.9864	-0.9932	57.50	6.860	275.0	0.3906	0.01568	46.76
Std. Deviation	0.01476	0.007460	34.94	2.750	47.58	0.3120	0.003862	11.52
Std. Error	0.004261	0.002154	10.08	0.7939	13.73	0.09007	0.001115	3.325
Lower 95% CI of mean	0.9770	-0.9979	35.30	5.113	244.8	0.1923	0.01323	39.44
Upper 95% CI of mean	0.9958	-0.9884	79.70	8.607	305.2	0.5888	0.01813	54.07
Coefficient of variation	1.50%	0.75%	60.76%	40.09%	17.30%	79.88%	24.63%	24.63%
Geometric mean	0.9863		49.26	6.278	271.0	0.2700	0.01525	45.46
Lower 95% CI of geo. mean	0.9769		34.35	4.677	241.2	0.1406	0.01302	38.83
Upper 95% CI of geo. mean	0.9958		70.64	8.428	304.4	0.5186	0.01785	53.22
Skewness	-1.363	0.0	1.018	-0.05685	-0.3251	1.219	0.2809	0.2963
Kurtosis	1.179	1.219	-0.3238	-0.6941	0.3334	1.379	-1.340	-1.146

Arm B	5'DFCR Woche 4 Tag 1				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	12	12	12	12
Minimum	356.6	385.4	196.2	0.2539	63.02
25% Percentile	485.9	506.2	305.3	1.658	77.40
Median	642.6	661.0	408.3	4.173	96.01
75% Percentile	686.1	707.1	550.4	5.608	119.8
Maximum	1258	1333	670.8	8.051	155.4
Mean	645.5	671.6	420.7	3.968	100.0
Std. Deviation	232.0	243.3	143.6	2.560	29.21
Std. Error	66.97	70.23	41.46	0.7391	8.432
Lower 95% CI of mean	498.1	517.0	329.4	2.341	81.45
Upper 95% CI of mean	792.9	826.2	511.9	5.595	118.6
Coefficient of variation	35.94%	36.23%	34.14%	64.52%	29.21%
Geometric mean	613.6	639.2	396.5	2.771	96.19
Lower 95% CI of geo. mean	499.5	522.6	313.2	1.390	79.91
Upper 95% CI of geo. mean	753.7	781.7	501.9	5.524	115.8
Skewness	1.698	1.920	0.08876	0.04617	0.4469
Kurtosis	4.192	5.069	-0.7673	-0.9849	-0.8478

ERGEBNISSE

Arm B	5 th DFCR Woche 7 Tag 1							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	11	11	12	12	12	12	11	11
Minimum	0.9340	-0.9998	30.00	3.791	180.0	0.0540	0.003654	31.02
25% Percentile	0.9444	-0.9994	30.00	4.505	240.0	0.1247	0.008579	39.93
Median	0.9915	-0.9958	60.00	6.473	300.0	0.2575	0.01400	49.50
75% Percentile	0.9987	-0.9718	60.00	9.796	300.0	0.4984	0.01736	80.80
Maximum	0.9996	-0.9665	180.0	10.77	360.0	0.9090	0.02234	189.7
Mean	0.9795	-0.9896	62.50	7.013	285.0	0.3289	0.01371	65.06
Std. Deviation	0.02731	0.01389	41.37	2.511	51.96	0.2698	0.005744	45.09
Std. Error	0.008235	0.004189	11.94	0.7248	15.00	0.07788	0.001732	13.60
Lower 95% CI of mean	0.9612	-0.9989	36.22	5.418	252.0	0.1575	0.009850	34.76
Upper 95% CI of mean	0.9979	-0.9803	88.78	8.609	318.0	0.5003	0.01757	95.35
Coefficient of variation	2.79%	1.40%	66.19%	35.80%	18.23%	82.02%	41.90%	69.32%
Geometric mean	0.9792		53.98	6.596	280.3	0.2368	0.01235	56.14
Lower 95% CI of geo. mean	0.9607		38.40	5.210	247.5	0.1351	0.008684	39.48
Upper 95% CI of geo. mean	0.9979		75.88	8.349	317.4	0.4149	0.01755	79.82
Skewness	-1.163	1.166	2.320	0.2755	-0.4409	1.144	-0.1004	2.439
Kurtosis	-0.6448	-0.6388	6.493	-1.380	0.2343	0.5196	-0.5075	6.693

Arm B	5'DFCR Woche 7 Tag 1				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	11	12	11	12
Minimum	173.4	293.3	145.7	0.4667	64.18
25% Percentile	459.0	470.5	294.3	0.9906	74.87
Median	666.6	709.6	467.0	2.478	89.90
75% Percentile	804.0	819.5	585.8	8.181	121.5
Maximum	1121	1230	685.3	40.87	147.4
Mean	648.7	700.7	441.1	6.647	97.53
Std. Deviation	266.8	275.1	180.8	11.73	29.28
Std. Error	77.03	82.94	52.21	3.538	8.452
Lower 95% CI of mean	479.1	515.9	326.2	-1.235	78.93
Upper 95% CI of mean	818.2	885.5	556.0	14.53	116.1
Coefficient of variation	41.14%	39.26%	41.00%	176.52%	30.02%
Geometric mean	585.9	648.1	396.3	2.673	93.74
Lower 95% CI of geo. mean	422.5	485.2	283.2	1.088	77.91
Upper 95% CI of geo. mean	812.6	865.6	554.7	6.567	112.8
Skewness	-0.07233	0.3324	-0.4790	2.953	0.6446
Kurtosis	-0.1523	0.09651	-0.7615	9.167	-0.9824

ERGEBNISSE

Arm B	5 th DFCR Woche 1 Tag 5							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	3	3	12	12	12	12	3	3
Minimum	0.8691	-0.9994	30.00	2.444	120.0	0.2460	0.009524	34.55
25% Percentile	0.8691	-0.9994	30.00	3.824	120.0	2.124	0.009524	34.55
Median	0.9552	-0.9774	60.00	5.898	120.0	2.724	0.01329	52.15
75% Percentile	0.9989	-0.9323	90.00	12.20	120.0	4.727	0.02006	72.78
Maximum	0.9989	-0.9323	120.0	14.05	120.0	6.182	0.02006	72.78
Mean	0.9411	-0.9697	65.00	7.342	120.0	3.151	0.01429	53.16
Std. Deviation	0.06603	0.03424	33.44	4.276	0.0	1.745	0.005340	19.13
Std. Error	0.03812	0.01977	9.653	1.234	0.0	0.5036	0.003083	11.05
Lower 95% CI of mean	0.7770	-1.055	43.75	4.625	120.0	2.043	0.001028	5.630
Upper 95% CI of mean	1.105	-0.8846	86.25	10.06	120.0	4.260	0.02756	100.7
Coefficient of variation	7.02%	3.53%	51.44%	58.24%	0.00%	55.36%	37.36%	35.99%
Geometric mean	0.9395		57.19	6.218	120.0	2.508	0.01364	50.81
Lower 95% CI of geo. mean	0.7875		40.63	4.203	120.0	1.453	0.005399	20.10
Upper 95% CI of geo. mean	1.121		80.50	9.198	120.0	4.329	0.03448	128.4
Skewness	-0.9201	0.9576	0.5602	0.6033	0.0	0.3017	0.8143	0.2364
Kurtosis			-0.8716	-1.133	0.0	-0.3768		

Arm B	5'DFCR Woche 1 Tag 5				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	3	12	3	12
Minimum	123.6	598.5	123.6	15.82	59.56
25% Percentile	226.8	598.5	226.8	15.82	61.46
Median	402.5	857.6	402.5	26.50	65.74
75% Percentile	832.2	1280	832.2	35.38	81.91
Maximum	1077	1280	1077	35.38	90.64
Mean	501.8	911.9	501.8	25.90	70.63
Std. Deviation	344.5	343.8	344.5	9.796	10.81
Std. Error	99.45	198.5	99.45	5.655	3.122
Lower 95% CI of mean	282.9	57.93	282.9	1.566	63.76
Upper 95% CI of mean	720.7	1766	720.7	50.23	77.50
Coefficient of variation	68.65%	37.70%	68.65%	37.82%	15.31%
Geometric mean	397.4	869.2	397.4	24.57	69.91
Lower 95% CI of geo. mean	249.1	338.1	249.1	8.921	63.66
Upper 95% CI of geo. mean	634.0	2235	634.0	67.66	76.78
Skewness	0.7597	0.6934	0.7597	-0.2732	0.7948
Kurtosis	-0.8449		-0.8449		-0.8322

ERGEBNISSE

Arm B	5'DFCR Woche 4 Tag 5							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	8	8	12	12	12	12	8	8
Minimum	0.8095	-1.000	30.00	4.232	120.0	1.071	0.005175	31.22
25% Percentile	0.9509	-0.9993	30.00	5.874	120.0	1.651	0.01381	33.74
Median	0.9867	-0.9933	30.00	7.591	120.0	2.426	0.01826	37.97
75% Percentile	0.9985	-0.9751	60.00	9.667	120.0	3.128	0.02057	51.29
Maximum	0.9999	-0.8997	90.00	12.23	120.0	4.030	0.02220	133.9
Mean	0.9619	-0.9803	42.50	7.866	120.0	2.415	0.01681	50.55
Std. Deviation	0.06446	0.03394	20.06	2.465	0.0	0.8738	0.005502	34.48
Std. Error	0.02279	0.01200	5.790	0.7117	0.0	0.2522	0.001945	12.19
Lower 95% CI of mean	0.9080	-1.009	29.76	6.300	120.0	1.860	0.01221	21.72
Upper 95% CI of mean	1.016	-0.9519	55.24	9.432	120.0	2.970	0.02141	79.37
Coefficient of variation	6.70%	3.46%	47.19%	31.34%	0.00%	36.19%	32.73%	68.21%
Geometric mean	0.9598		39.10	7.516	120.0	2.260	0.01557	44.52
Lower 95% CI of geo. mean	0.9041		30.22	6.143	120.0	1.762	0.01045	29.88
Upper 95% CI of geo. mean	1.019		50.58	9.197	120.0	2.899	0.02320	66.32
Skewness	-2.383	2.413	1.455	0.4893	0.0	0.1729	-1.601	2.596
Kurtosis	5.941	6.085	1.388	-0.4697	0.0	-0.6472	2.528	6.916

Arm B	5'DFCR Woche 4 Tag 5				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	8	12	8	12
Minimum	350.6	434.7	350.6	13.23	52.28
25% Percentile	396.2	475.5	396.2	13.85	56.11
Median	480.9	674.5	480.9	16.49	57.46
75% Percentile	649.9	947.4	649.9	24.29	66.79
Maximum	833.0	1069	833.0	57.33	76.09
Mean	522.6	714.8	522.6	21.94	60.92
Std. Deviation	152.4	237.3	152.4	14.91	7.351
Std. Error	44.00	83.89	44.00	5.271	2.122
Lower 95% CI of mean	425.7	516.4	425.7	9.478	56.25
Upper 95% CI of mean	619.4	913.2	619.4	34.41	65.59
Coefficient of variation	29.17%	33.19%	29.17%	67.94%	12.07%
Geometric mean	504.1	680.1	504.1	19.23	60.54
Lower 95% CI of geo. mean	423.2	511.6	423.2	12.74	56.25
Upper 95% CI of geo. mean	600.4	904.1	600.4	29.03	65.15
Skewness	0.9592	0.2933	0.9592	2.433	1.064
Kurtosis	0.02080	-1.360	0.02080	6.103	0.1263

ERGEBNISSE

Arm B 5'DFCR Woche 7 Tag 5								
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	5	5	12	12	12	12	5	5
Minimum	0.9298	-1.000	30.00	1.478	120.0	1.054	0.01106	26.84
25% Percentile	0.9501	-1.000	30.00	5.157	120.0	1.586	0.01330	28.65
Median	0.9868	-0.9934	60.00	6.652	120.0	2.438	0.01606	43.15
75% Percentile	1.000	-0.9747	60.00	8.244	120.0	4.322	0.02429	53.65
Maximum	1.000	-0.9643	120.0	11.56	120.0	8.418	0.02582	62.68
Mean	0.9774	-0.9885	55.00	6.546	120.0	3.378	0.01825	41.55
Std. Deviation	0.02925	0.01489	28.12	2.737	0.0	2.474	0.005947	14.12
Std. Error	0.01308	0.006659	8.118	0.7901	0.0	0.7141	0.002660	6.316
Lower 95% CI of mean	0.9411	-1.007	37.13	4.807	120.0	1.806	0.01086	24.02
Upper 95% CI of mean	1.014	-0.9701	72.87	8.285	120.0	4.949	0.02563	59.09
Coefficient of variation	2.99%	1.51%	51.13%	41.81%	0.00%	73.24%	32.59%	33.99%
Geometric mean	0.9770		49.26	5.856	120.0	2.735	0.01746	39.71
Lower 95% CI of geo. mean	0.9409		36.21	4.127	120.0	1.799	0.01150	26.15
Upper 95% CI of geo. mean	1.015		67.01	8.311	120.0	4.158	0.02650	60.28
Skewness	-1.403	1.419	1.177	-0.07497	0.0	1.400	0.2466	0.7286
Kurtosis	1.666	1.728	1.334	0.2925	0.0	0.9080	-1.552	0.2157

Arm B	5'DFCR Woche 7 Tag 5				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	5	12	5	12
Minimum	91.11	411.1	91.11	9.928	55.33
25% Percentile	368.5	465.8	368.5	11.31	58.14
Median	456.9	623.1	456.9	19.44	66.94
75% Percentile	502.2	957.0	502.2	27.37	81.42
Maximum	955.6	1241	955.6	31.72	88.95
Mean	463.5	693.7	463.5	19.36	69.94
Std. Deviation	225.2	322.1	225.2	8.656	12.60
Std. Error	65.01	144.1	65.01	3.871	3.636
Lower 95% CI of mean	320.5	293.8	320.5	8.609	61.94
Upper 95% CI of mean	606.6	1094	606.6	30.11	77.95
Coefficient of variation	48.58%	46.43%	48.58%	44.72%	18.01%
Geometric mean	404.9	644.7	404.9	17.80	68.93
Lower 95% CI of geo. mean	276.2	386.3	276.2	9.999	61.55
Upper 95% CI of geo. mean	593.5	1076	593.5	31.69	77.19
Skewness	0.7127	1.695	0.7127	0.5165	0.3519
Kurtosis	1.498	3.278	1.498	-0.5534	-1.594

Tabelle 20: Deskriptive Statistik NCA - 5'-DFUR

Arm A	5'DFUR Woche 1 Tag 1							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	0.9278	-0.9999	30.00	1.300	180.0	0.0320	0.008475	24.55
25% Percentile	0.9727	-0.9996	37.50	3.891	180.0	0.1320	0.01300	31.32
Median	0.9939	-0.9970	60.00	7.281	240.0	0.2440	0.01636	42.46
75% Percentile	0.9991	-0.9863	90.00	12.71	345.0	0.4585	0.02216	53.41
Maximum	0.9999	-0.9632	180.0	17.68	360.0	1.351	0.02824	81.78
Mean	0.9833	-0.9916	77.50	8.188	260.0	0.3565	0.01706	45.65
Std. Deviation	0.02125	0.01080	51.90	5.009	73.85	0.3797	0.005819	17.17
Std. Error	0.006135	0.003119	14.98	1.446	21.32	0.1096	0.001680	4.956
Lower 95% CI of mean	0.9698	-0.9984	44.53	5.005	213.1	0.1152	0.01336	34.74
Upper 95% CI of mean	0.9968	-0.9847	110.5	11.37	306.9	0.5977	0.02076	56.56
Coefficient of variation	2.16%	1.09%	66.96%	61.18%	28.41%	106.51%	34.11%	37.61%
Geometric mean	0.9831		64.83	6.524	250.5	0.2279	0.01613	42.98
Lower 95% CI of geo. mean	0.9695		43.96	3.980	208.8	0.1197	0.01285	34.24
Upper 95% CI of geo. mean	0.9969		95.60	10.69	300.4	0.4339	0.02024	53.95
Skewness	-1.774	1.800	1.412	0.4506	0.2860	1.997	0.3493	1.005
Kurtosis	3.602	3.721	1.106	-0.5266	-1.547	3.925	-0.3557	0.4942

Arm A	5'DFUR Woche 1 Tag 1				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	12	12	12	12
Minimum	90.41	118.5	10.74	0.2060	56.98
25% Percentile	402.2	420.1	110.8	1.117	68.12
Median	606.6	639.0	482.9	2.453	85.87
75% Percentile	780.3	840.8	642.4	9.940	112.7
Maximum	976.0	988.6	913.0	23.70	211.5
Mean	589.0	614.9	428.6	5.625	102.5
Std. Deviation	256.3	257.7	289.7	7.021	48.91
Std. Error	73.98	74.38	83.64	2.027	14.12
Lower 95% CI of mean	426.2	451.2	244.5	1.165	71.45
Upper 95% CI of mean	751.9	778.6	612.6	10.09	133.6
Coefficient of variation	43.51%	41.90%	67.60%	124.80%	47.71%
Geometric mean	512.9	545.0	261.8	2.593	94.27
Lower 95% CI of geo. mean	341.0	375.8	110.4	1.057	72.81
Upper 95% CI of geo. mean	771.6	790.4	620.7	6.360	122.1
Skewness	-0.3100	-0.3584	-0.1184	1.810	1.581
Kurtosis	-0.1826	-0.3711	-1.046	3.257	1.627

ERGEBNISSE

Arm A	5'DFUR Woche 4 Tag 1							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	0.9208	-0.9998	30.00	0.3960	180.0	0.0370	0.003995	19.18
25% Percentile	0.9800	-0.9989	60.00	3.990	240.0	0.0770	0.009876	26.30
Median	0.9957	-0.9979	105.0	6.156	300.0	0.2290	0.01942	35.69
75% Percentile	0.9979	-0.9899	120.0	10.49	360.0	0.2693	0.02674	74.15
Maximum	0.9997	-0.9596	180.0	17.40	360.0	0.4680	0.03613	173.5
Mean	0.9845	-0.9921	100.0	7.571	300.0	0.1983	0.01904	53.64
Std. Deviation	0.02384	0.01215	50.09	5.276	62.67	0.1240	0.009966	44.23
Std. Error	0.006883	0.003508	14.46	1.523	18.09	0.03579	0.002877	12.77
Lower 95% CI of mean	0.9693	-0.9999	68.17	4.218	260.2	0.1195	0.01271	25.54
Upper 95% CI of mean	0.9996	-0.9844	131.8	10.92	339.8	0.2771	0.02537	81.74
Coefficient of variation	2.42%	1.22%	50.09%	69.69%	20.89%	62.52%	52.34%	82.46%
Geometric mean	0.9842		86.53	5.392	293.4	0.1579	0.01617	42.87
Lower 95% CI of geo. mean	0.9688		58.95	2.777	253.8	0.09705	0.01068	28.31
Upper 95% CI of geo. mean	0.9998		127.0	10.47	339.0	0.2568	0.02448	64.92
Skewness	-2.154	2.171	0.2083	0.7745	-0.5745	0.6112	0.2447	2.115
Kurtosis	4.470	4.563	-0.6363	0.04289	-0.8556	0.5056	-0.6207	4.758

Arm A	5'DFUR Woche 4 Tag 1				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	12	12	12	12
Minimum	65.86	133.9	10.74	0.3237	54.63
25% Percentile	434.9	438.6	27.32	0.5887	93.67
Median	570.2	580.3	285.1	1.378	120.6
75% Percentile	824.2	847.0	644.0	6.802	176.4
Maximum	962.8	974.8	852.5	50.83	211.5
Mean	572.5	590.9	349.9	6.667	127.8
Std. Deviation	266.2	257.0	316.1	14.32	51.92
Std. Error	76.83	74.18	91.25	4.135	14.99
Lower 95% CI of mean	403.3	427.6	149.0	-2.435	94.82
Upper 95% CI of mean	741.6	754.2	550.7	15.77	160.8
Coefficient of variation	46.49%	43.49%	90.35%	214.87%	40.62%
Geometric mean	480.5	522.8	161.4	1.868	118.0
Lower 95% CI of geo. mean	299.3	362.6	58.05	0.7186	89.85
Upper 95% CI of geo. mean	771.4	753.8	448.8	4.855	154.8
Skewness	-0.3625	-0.2194	0.4598	3.140	0.4327
Kurtosis	-0.1465	-0.5397	-1.254	10.24	-0.8011

ERGEBNISSE

Arm A	5'DFUR Woche 7 Tag 1							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	0.9270	-0.9999	30.00	3.990	240.0	0.0300	0.01583	27.65
25% Percentile	0.9919	-0.9995	37.50	5.106	255.0	0.06025	0.01756	32.71
Median	0.9962	-0.9981	60.00	8.026	300.0	0.1150	0.01878	36.91
75% Percentile	0.9990	-0.9959	90.00	11.78	300.0	0.1828	0.02123	39.47
Maximum	0.9997	-0.9628	90.00	16.21	360.0	0.2570	0.02507	43.79
Mean	0.9885	-0.9942	65.00	8.746	290.0	0.1245	0.01928	36.56
Std. Deviation	0.02105	0.01072	25.05	4.232	34.64	0.07649	0.002702	4.787
Std. Error	0.006075	0.003094	7.230	1.222	10.00	0.02208	0.0007800	1.382
Lower 95% CI of mean	0.9751	-1.001	49.09	6.057	268.0	0.07588	0.01756	33.52
Upper 95% CI of mean	1.002	-0.9874	80.91	11.43	312.0	0.1731	0.02100	39.60
Coefficient of variation	2.13%	1.08%	38.53%	48.39%	11.95%	61.45%	14.01%	13.09%
Geometric mean	0.9882		59.74	7.869	288.1	0.1026	0.01912	36.26
Lower 95% CI of geo. mean	0.9746		44.78	5.795	266.6	0.06679	0.01754	33.27
Upper 95% CI of geo. mean	1.002		79.69	10.69	311.2	0.1576	0.02083	39.52
Skewness	-2.709	2.722	-0.3541	0.8004	-0.06298	0.6047	0.9008	-0.3048
Kurtosis	7.573	7.650	-1.447	-0.3611	0.6545	-0.8586	0.5875	-0.1544

Arm A	5'DFUR Woche 7 Tag 1				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	12	12	12	12
Minimum	309.4	313.4	209.2	0.3153	67.30
25% Percentile	421.2	424.7	297.3	0.4530	69.58
Median	670.0	676.8	443.3	0.9430	89.17
75% Percentile	932.0	941.5	764.2	1.271	110.2
Maximum	1030	1033	908.1	2.307	134.2
Mean	667.0	673.4	515.9	1.048	92.15
Std. Deviation	258.2	258.9	245.3	0.6763	24.19
Std. Error	74.55	74.73	70.81	0.1952	6.982
Lower 95% CI of mean	502.9	509.0	360.0	0.6186	76.78
Upper 95% CI of mean	831.1	837.9	671.7	1.478	107.5
Coefficient of variation	38.72%	38.44%	47.55%	64.52%	26.25%
Geometric mean	618.2	624.8	464.5	0.8591	89.42
Lower 95% CI of geo. mean	473.9	479.6	341.8	0.5586	76.15
Upper 95% CI of geo. mean	806.5	813.8	631.2	1.321	105.0
Skewness	0.1015	0.08634	0.6280	0.9446	0.7184
Kurtosis	-1.452	-1.456	-0.9647	0.1453	-0.6981

ERGEBNISSE

Arm A	5'DFUR Woche 1 Tag 5							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	4	4	12	12	12	12	4	4
Minimum	0.9684	-0.9996	30.00	3.104	120.0	0.5290	0.00438	24.95
25% Percentile	0.9722	-0.9993	30.00	4.257	120.0	1.788	0.007635	27.30
Median	0.9899	-0.9949	60.00	5.957	120.0	2.964	0.01879	37.09
75% Percentile	0.9985	-0.9860	90.00	8.713	120.0	3.398	0.02588	128.6
Maximum	0.9992	-0.9841	120.0	28.56	120.0	5.262	0.02778	158.3
Mean	0.9869	-0.9934	65.00	7.920	120.0	2.787	0.01744	64.35
Std. Deviation	0.01406	0.007090	33.44	6.829	0.0	1.238	0.009748	62.91
Std. Error	0.007031	0.003545	9.653	1.971	0.0	0.3575	0.004874	31.45
Lower 95% CI of mean	0.9645	-1.005	43.75	3.581	120.0	2.000	0.001925	-35.75
Upper 95% CI of mean	1.009	-0.9821	86.25	12.26	120.0	3.574	0.03295	164.4
Coefficient of variation	1.42%	0.71%	51.44%	86.23%	0.00%	44.44%	55.91%	97.76%
Geometric mean	0.9868		57.19	6.505	120.0	2.451	0.01438	48.21
Lower 95% CI of geo. mean	0.9646		40.63	4.489	120.0	1.676	0.003924	13.16
Upper 95% CI of geo. mean	1.010		80.50	9.425	120.0	3.586	0.05267	176.6
Skewness	-0.8587	0.0	0.5602	2.907		0.08869	-0.7898	1.942
Kurtosis	-0.9730	-0.9423	-0.8716	9.199		0.6821	1.480	3.816

Arm A	5'DFUR Woche 1 Tag 5				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	4	12	4	12
Minimum	130.2	251.0	130.2	4.772	45.39
25% Percentile	166.8	295.0	166.8	7.384	58.61
Median	402.1	594.3	402.1	17.53	65.09
75% Percentile	684.9	1098	684.9	41.05	93.34
Maximum	1152	1210	1152	48.12	106.0
Mean	454.6	662.4	454.6	21.99	72.15
Std. Deviation	309.9	421.9	309.9	18.52	20.52
Std. Error	89.47	211.0	89.47	9.262	5.924
Lower 95% CI of mean	257.6	-9.042	257.6	-7.488	59.11
Upper 95% CI of mean	651.5	1334	651.5	51.47	85.19
Coefficient of variation	68.18%	63.70%	68.18%	84.24%	28.44%
Geometric mean	361.3	560.6	361.3	16.23	69.60
Lower 95% CI of geo. mean	226.7	188.7	226.7	3.563	58.32
Upper 95% CI of geo. mean	575.9	1665	575.9	73.91	83.06
Skewness	0.9833	0.7318	0.9833	1.302	0.5976
Kurtosis	0.7840	-0.7077	0.7840	2.238	-1.003

ERGEBNISSE

Arm A	5'DFUR Woche 4 Tag 5							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	2	2	12	12	12	12	2	2
Minimum	0.9831	-0.9992	30.00	0.0470	120.0	0.0350	0.01973	19.95
25% Percentile	0.9831	-0.9992	60.00	2.161	120.0	1.168	0.01973	19.95
Median	0.9907	-0.9954	75.00	7.764	120.0	2.548	0.02724	27.54
75% Percentile	0.9984	-0.9915	90.00	10.21	120.0	3.942	0.03474	35.13
Maximum	0.9984	-0.9915	120.0	20.88	120.0	6.250	0.03474	35.13
Mean	0.9907	-0.9954	75.00	8.044	120.0	2.655	0.02724	27.54
Std. Deviation	0.01075	0.005402	30.00	6.194	0.0	1.917	0.01061	10.73
Std. Error	0.007605	0.003820	8.660	1.788	0.0	0.5535	0.007505	7.587
Lower 95% CI of mean	0.8941	-1.044	55.94	4.109	120.0	1.437	-0.06812	-68.87
Upper 95% CI of mean	1.087	-0.9468	94.06	11.98	120.0	3.873	0.1226	123.9
Coefficient of variation	1.09%	0.54%	40.00%	77.00%	0.00%	72.21%	38.96%	38.96%
Geometric mean	0.9907		68.68	4.310	120.0	1.696	0.02618	26.47
Lower 95% CI of geo. mean	0.8987		51.17	1.481	120.0	0.7122	0.0007200	0.7280
Upper 95% CI of geo. mean	1.092		92.19	12.54	120.0	4.038	0.9522	962.6
Skewness			0.0	0.7255		0.7490		
Kurtosis			-0.7636	0.3972		-0.2235		

Arm A	5'DFUR Woche 4 Tag 5				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	2	12	2	12
Minimum	4.236	836.8	4.236	3.771	49.39
25% Percentile	81.84	836.8	81.84	3.771	57.28
Median	463.3	851.9	463.3	9.710	69.73
75% Percentile	801.8	867.1	801.8	15.65	94.33
Maximum	1119	867.1	1119	15.65	114.8
Mean	469.7	851.9	469.7	9.710	76.47
Std. Deviation	361.0	21.43	361.0	8.399	21.99
Std. Error	104.2	15.15	104.2	5.939	6.349
Lower 95% CI of mean	240.4	659.4	240.4	-65.75	62.50
Upper 95% CI of mean	699.1	1044	699.1	85.17	90.45
Coefficient of variation	76.85%	2.52%	76.85%	86.50%	28.76%
Geometric mean	222.9	851.8	222.9	7.682	73.69
Lower 95% CI of geo. mean	71.89	679.5	71.89	0.0009103	61.56
Upper 95% CI of geo. mean	690.9	1068	690.9	64831	88.20
Skewness	0.2201		0.2201		0.5331
Kurtosis	-0.8434		-0.8434		-1.052

ERGEBNISSE

Arm A	5'DFUR Woche 7 Tag 5							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	1	1	12	12	12	12	1	1
Minimum	0.9998	-0.9999	30.00	0.2870	120.0	0.2870	0.02124	32.64
25% Percentile	0.9998	-0.9999	90.00	3.559	120.0	2.259	0.02124	32.64
Median	0.9998	-0.9999	90.00	8.128	120.0	4.339	0.02124	32.64
75% Percentile	0.9998	-0.9999	120.0	12.70	120.0	6.980	0.02124	32.64
Maximum	0.9998	-0.9999	120.0	16.41	120.0	8.715	0.02124	32.64
Mean	0.9998	-0.9999	95.00	8.174	120.0	4.372	0.02124	32.64
Std. Deviation	0.0	0.0	28.12	5.143	0.0	2.797	0.0	0.0
Std. Error	0.0	0.0	8.118	1.485	0.0	0.8076	0.0	0.0
Lower 95% CI of mean	0.0	0.0	77.13	4.906	120.0	2.595	0.0	0.0
Upper 95% CI of mean	0.0	0.0	112.9	11.44	120.0	6.150	0.0	0.0
Coefficient of variation	0.00%	0.00%	29.60%	62.92%	0.00%	63.98%	0.00%	0.00%
Geometric mean	0.9998		89.51	5.818	120.0	3.079	0.02124	32.64
Lower 95% CI of geo. mean	0.0		69.30	2.872	120.0	1.557	0.0	0.0
Upper 95% CI of geo. mean	0.0		115.6	11.79	120.0	6.088	0.0	0.0
Skewness			-1.177	0.2870		0.003933		
Kurtosis			1.334	-0.7441		-1.267		

Arm A	5'DFUR Woche 7 Tag 5				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	1	12	1	12
Minimum	6.465	957.8	6.465	10.71	51.93
25% Percentile	183.3	957.8	183.3	10.71	75.47
Median	233.0	957.8	233.0	10.71	87.73
75% Percentile	777.1	957.8	777.1	10.71	101.1
Maximum	1033	957.8	1033	10.71	110.0
Mean	419.9	957.8	419.9	10.71	86.27
Std. Deviation	346.2	0.0	346.2	0.0	18.38
Std. Error	99.94	0.0	99.94	0.0	5.306
Lower 95% CI of mean	199.9	0.0	199.9	0.0	74.59
Upper 95% CI of mean	639.8	0.0	639.8	0.0	97.95
Coefficient of variation	82.46%	0.00%	82.46%	0.00%	21.31%
Geometric mean	246.9	957.8	246.9	10.71	84.27
Lower 95% CI of geo. mean	102.1	0.0	102.1	0.0	72.66
Upper 95% CI of geo. mean	597.3	0.0	597.3	0.0	97.74
Skewness	0.6103		0.6103		-0.5469
Kurtosis	-1.204		-1.204		-0.4540

ERGEBNISSE

Arm B	5'DFUR Woche 1 Tag 1							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	0.9270	-0.9995	30.00	2.450	240.0	0.0250	0.004819	27.75
25% Percentile	0.9452	-0.9988	37.50	3.927	240.0	0.1125	0.01267	34.28
Median	0.9882	-0.9941	60.00	6.092	300.0	0.2460	0.01598	43.42
75% Percentile	0.9976	-0.9722	120.0	8.960	360.0	0.3035	0.02022	54.72
Maximum	0.9991	-0.9628	150.0	10.75	360.0	0.5220	0.02497	143.8
Mean	0.9742	-0.9869	77.50	6.377	300.0	0.2470	0.01621	50.90
Std. Deviation	0.02817	0.01434	45.15	2.660	57.21	0.1492	0.005449	30.83
Std. Error	0.008132	0.004140	13.03	0.7678	16.51	0.04307	0.001573	8.900
Lower 95% CI of mean	0.9563	-0.9960	48.81	4.687	263.7	0.1522	0.01275	31.32
Upper 95% CI of mean	0.9921	-0.9778	106.2	8.067	336.3	0.3418	0.01967	70.49
Coefficient of variation	2.89%	1.45%	58.26%	41.71%	19.07%	60.40%	33.62%	60.57%
Geometric mean	0.9738		65.98	5.843	294.9	0.1948	0.01512	45.85
Lower 95% CI of geo. mean	0.9559		45.03	4.387	260.8	0.1148	0.01151	34.90
Upper 95% CI of geo. mean	0.9921		96.66	7.782	333.5	0.3307	0.01986	60.24
Skewness	-0.8080	0.8165	0.6724	0.3291	0.0	0.5638	-0.3599	2.870
Kurtosis	-1.094	-1.076	-1.094	-0.9100	-2.127	0.001992	0.5925	9.087

Arm B	5'DFUR Woche 1 Tag 1				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	12	12	12	12
Minimum	292.3	343.5	44.40	0.4691	65.24
25% Percentile	430.1	445.3	260.3	1.120	86.14
Median	593.0	604.5	408.7	2.061	99.32
75% Percentile	720.6	739.1	594.1	3.697	126.6
Maximum	910.3	928.1	715.8	25.81	188.3
Mean	598.3	619.3	396.0	4.103	108.3
Std. Deviation	193.4	185.0	214.5	6.951	36.54
Std. Error	55.82	53.40	61.92	2.007	10.55
Lower 95% CI of mean	475.4	501.8	259.7	-0.3137	85.04
Upper 95% CI of mean	721.1	736.9	532.3	8.520	131.5
Coefficient of variation	32.32%	29.87%	54.16%	169.42%	33.75%
Geometric mean	567.1	593.1	312.3	2.173	103.3
Lower 95% CI of geo. mean	453.2	486.1	180.8	1.127	84.60
Upper 95% CI of geo. mean	709.8	723.6	539.5	4.190	126.1
Skewness	0.02606	0.1947	-0.1762	3.263	1.177
Kurtosis	-0.5564	-0.6253	-0.6689	10.97	0.9956

ERGEBNISSE

Arm B	5 th DFUR Woche 4 Tag 1							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	0.9560	-1.000	30.00	3.188	180.0	0.0400	0.005212	21.13
25% Percentile	0.9774	-0.9996	30.00	4.954	240.0	0.1435	0.009032	34.09
Median	0.9937	-0.9969	60.00	7.378	300.0	0.2450	0.01662	41.71
75% Percentile	0.9991	-0.9887	82.50	9.984	360.0	0.4840	0.02035	77.02
Maximum	1.000	-0.9778	150.0	17.85	360.0	1.104	0.03281	133.0
Mean	0.9863	-0.9931	62.50	8.212	285.0	0.3466	0.01595	55.85
Std. Deviation	0.01520	0.007678	39.34	4.257	68.29	0.3067	0.007576	32.89
Std. Error	0.004388	0.002216	11.36	1.229	19.71	0.08855	0.002187	9.495
Lower 95% CI of mean	0.9767	-0.9980	37.50	5.507	241.6	0.1517	0.01114	34.96
Upper 95% CI of mean	0.9960	-0.9882	87.50	10.92	328.4	0.5415	0.02077	76.75
Coefficient of variation	1.54%	0.77%	62.95%	51.84%	23.96%	88.51%	47.49%	58.89%
Geometric mean	0.9862		53.17	7.283	276.9	0.2458	0.01421	48.78
Lower 95% CI of geo. mean	0.9766		36.76	5.245	235.2	0.1386	0.01017	34.91
Upper 95% CI of geo. mean	0.9960		76.90	10.11	326.0	0.4358	0.01986	68.18
Skewness	-0.9806	0.0	1.270	1.075	-0.3052	1.625	0.6428	1.423
Kurtosis	-0.1992	-0.1733	0.9463	1.163	-1.265	2.511	1.023	1.514

Arm B	5'DFUR Woche 4 Tag 1				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	12	12	12	12
Minimum	412.4	427.6	218.6	0.3175	61.29
25% Percentile	547.7	566.2	279.6	1.134	64.11
Median	600.0	630.7	420.7	1.807	95.02
75% Percentile	892.4	922.7	576.2	8.218	122.5
Maximum	1252	1260	1045	24.59	156.1
Mean	690.8	725.9	488.5	5.446	97.16
Std. Deviation	257.1	244.5	263.6	7.527	32.25
Std. Error	74.23	70.59	76.10	2.173	9.309
Lower 95% CI of mean	527.4	570.6	321.1	0.6633	76.68
Upper 95% CI of mean	854.2	881.3	656.0	10.23	117.7
Coefficient of variation	37.22%	33.68%	53.96%	138.22%	33.19%
Geometric mean	653.3	693.1	433.3	2.496	92.31
Lower 95% CI of geo. mean	526.7	569.4	314.8	1.092	74.59
Upper 95% CI of geo. mean	810.3	843.8	596.5	5.703	114.2
Skewness	1.229	1.193	1.223	1.932	0.3581
Kurtosis	0.6901	0.6768	0.8136	3.218	-1.188

Arm B	5*DFUR Woche 7 Tag 1							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	12	12	12	12	12	12	12	12
Minimum	0.9050	-1.000	30.00	5.597	180.0	0.0840	0.002729	21.61
25% Percentile	0.9738	-0.9996	30.00	6.702	240.0	0.1021	0.01403	34.43
Median	0.9911	-0.9955	60.00	8.385	270.0	0.1955	0.01808	38.39
75% Percentile	0.9992	-0.9868	90.00	10.47	345.0	0.2475	0.02013	49.40
Maximum	1.000	-0.9513	180.0	12.20	360.0	0.8170	0.03207	254.0
Mean	0.9815	-0.9906	67.50	8.580	280.0	0.2389	0.01756	56.65
Std. Deviation	0.02740	0.01402	42.67	2.146	59.08	0.2030	0.006784	62.69
Std. Error	0.007909	0.004047	12.32	0.6195	17.06	0.05859	0.001958	18.10
Lower 95% CI of mean	0.9641	-0.9995	40.39	7.216	242.5	0.1099	0.01325	16.82
Upper 95% CI of mean	0.9989	-0.9817	94.61	9.944	317.5	0.3678	0.02187	96.48
Coefficient of variation	2.79%	1.42%	63.21%	25.01%	21.10%	84.96%	38.63%	110.67%
Geometric mean	0.9811		57.76	8.332	274.2	0.1896	0.01567	44.24
Lower 95% CI of geo. mean	0.9634		40.15	7.085	239.0	0.1239	0.01072	30.26
Upper 95% CI of geo. mean	0.9992		83.09	9.799	314.5	0.2899	0.02291	64.67
Skewness	-2.289	2.317	1.749	0.2461	0.1269	2.401	-0.07395	3.356
Kurtosis	5.765	5.906	3.996	-0.8128	-0.9797	6.567	2.939	11.47

Arm B 5'DFUR Woche 7 Tag 1					
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	12	12	12	12
Minimum	412.6	485.4	125.6	0.6109	42.59
25% Percentile	532.8	561.9	403.1	0.8146	68.35
Median	702.3	713.5	546.8	1.490	86.41
75% Percentile	776.9	783.9	572.7	2.276	123.3
Maximum	1053	1070	652.2	25.92	153.1
Mean	683.9	706.4	489.2	3.700	93.40
Std. Deviation	182.3	168.1	147.1	7.108	34.78
Std. Error	52.62	48.53	42.45	2.052	10.04
Lower 95% CI of mean	568.1	599.6	395.7	-0.8161	71.30
Upper 95% CI of mean	799.7	813.3	582.6	8.216	115.5
Coefficient of variation	26.65%	23.80%	30.06%	192.11%	37.24%
Geometric mean	661.6	689.0	456.2	1.756	87.44
Lower 95% CI of geo. mean	556.8	594.7	342.5	0.9071	68.47
Upper 95% CI of geo. mean	786.2	798.3	607.6	3.398	111.7
Skewness	0.4034	0.7560	-1.554	3.286	0.4234
Kurtosis	0.1149	0.4891	2.476	11.04	-0.9027

ERGEBNISSE

Arm B	5 th DFUR Woche 1 Tag 5							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	3	3	12	12	12	12	3	3
Minimum	0.8509	-1.000	30.00	2.876	120.0	1.381	0.01037	36.65
25% Percentile	0.8509	-1.000	30.00	3.943	120.0	2.216	0.01037	36.65
Median	0.9992	-0.9996	60.00	6.383	120.0	2.967	0.01660	41.77
75% Percentile	0.9999	-0.9225	90.00	9.351	120.0	3.883	0.01891	66.85
Maximum	0.9999	-0.9225	120.0	11.49	120.0	4.983	0.01891	66.85
Mean	0.9500	-0.9740	65.00	6.737	120.0	3.028	0.01529	48.42
Std. Deviation	0.08581	0.04464	33.44	2.980	0.0	1.076	0.004419	16.16
Std. Error	0.04954	0.02577	9.653	0.8603	0.0	0.3107	0.002551	9.332
Lower 95% CI of mean	0.7369	-1.085	43.75	4.844	120.0	2.344	0.004316	8.271
Upper 95% CI of mean	1.163	-0.8631	86.25	8.631	120.0	3.711	0.02627	88.57
Coefficient of variation	9.03%	4.58%	51.44%	44.24%	0.00%	35.55%	28.90%	33.38%
Geometric mean	0.9473		57.19	6.128	120.0	2.842	0.01482	46.77
Lower 95% CI of geo. mean	0.7520		40.63	4.568	120.0	2.230	0.006757	21.33
Upper 95% CI of geo. mean	1.193		80.50	8.222	120.0	3.622	0.03250	102.6
Skewness	-1.732	1.732	0.5602	0.4248		0.1824	-1.211	1.538
Kurtosis			-0.8716	-1.099		-0.7912		

Arm B	5'DFUR Woche 1 Tag 5				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	3	12	3	12
Minimum	152.2	564.7	152.2	16.50	58.27
25% Percentile	221.0	564.7	221.0	16.50	60.05
Median	468.8	695.1	468.8	20.46	66.74
75% Percentile	625.2	794.1	625.2	32.94	81.83
Maximum	750.3	794.1	750.3	32.94	94.18
Mean	442.4	684.6	442.4	23.30	71.30
Std. Deviation	211.4	115.1	211.4	8.579	12.11
Std. Error	61.03	66.43	61.03	4.953	3.495
Lower 95% CI of mean	308.1	398.8	308.1	1.986	63.61
Upper 95% CI of mean	576.8	970.5	576.8	44.61	78.99
Coefficient of variation	47.79%	16.81%	47.79%	36.82%	16.98%
Geometric mean	388.5	678.0	388.5	22.32	70.41
Lower 95% CI of geo. mean	271.7	442.4	271.7	9.267	63.42
Upper 95% CI of geo. mean	555.6	1039	555.6	53.75	78.16
Skewness	-0.07947	-0.4079	-0.07947	1.326	0.6938
Kurtosis	-1.587		-1.587		-0.7771

ERGEBNISSE

Arm B	5'DFUR Woche 4 Tag 5							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	8	8	12	12	12	12	8	8
Minimum	0.9316	-1.000	30.00	4.280	120.0	1.245	0.005749	27.29
25% Percentile	0.9856	-0.9997	30.00	5.754	120.0	1.760	0.01599	28.10
Median	0.9945	-0.9972	30.00	8.983	120.0	2.512	0.02261	30.70
75% Percentile	0.9995	-0.9928	60.00	12.11	120.0	3.470	0.02467	43.43
Maximum	1.000	-0.9652	90.00	19.49	120.0	5.337	0.02540	120.6
Mean	0.9864	-0.9931	45.00	9.368	120.0	2.772	0.01979	43.80
Std. Deviation	0.02298	0.01169	20.23	4.194	0.0	1.282	0.006727	31.65
Std. Error	0.008124	0.004135	5.839	1.211	0.0	0.3701	0.002379	11.19
Lower 95% CI of mean	0.9672	-1.003	32.15	6.704	120.0	1.957	0.01417	17.34
Upper 95% CI of mean	1.006	-0.9833	57.85	12.03	120.0	3.587	0.02542	70.27
Coefficient of variation	2.33%	1.18%	44.95%	44.76%	0.00%	46.25%	33.99%	72.26%
Geometric mean	0.9862		41.42	8.598	120.0	2.534	0.01821	38.07
Lower 95% CI of geo. mean	0.9667		31.85	6.538	120.0	1.920	0.01199	25.08
Upper 95% CI of geo. mean	1.006		53.86	11.31	120.0	3.344	0.02764	57.79
Skewness	-2.446	2.457	1.068	1.212		1.101	-1.505	2.617
Kurtosis	6.341	6.386	0.3520	2.066		0.4016	2.049	7.051

Arm B	5'DFUR Woche 4 Tag 5				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	8	12	8	12
Minimum	367.7	593.6	367.7	7.486	50.13
25% Percentile	445.1	637.9	445.1	10.68	55.99
Median	625.1	765.4	625.1	15.64	57.88
75% Percentile	686.8	855.4	686.8	19.15	67.90
Maximum	1307	1596	1307	55.73	77.21
Mean	633.9	839.1	633.9	19.35	61.36
Std. Deviation	251.4	320.8	251.4	15.32	8.157
Std. Error	72.59	113.4	72.59	5.415	2.355
Lower 95% CI of mean	474.1	570.9	474.1	6.542	56.18
Upper 95% CI of mean	793.7	1107	793.7	32.15	66.54
Coefficient of variation	39.67%	38.24%	39.67%	79.16%	13.29%
Geometric mean	596.8	799.6	596.8	16.06	60.88
Lower 95% CI of geo. mean	477.4	617.0	477.4	9.709	56.09
Upper 95% CI of geo. mean	746.1	1036	746.1	26.55	66.08
Skewness	1.808	2.320	1.808	2.390	0.7726
Kurtosis	4.562	5.909	4.562	6.209	-0.2641

Arm B	5'DFUR Woche 7 Tag 5							
	Rsq	Corr_XY	Tmax min	Cmax µg/ml	Tlast min	Clast µg/ml	Lambda_z 1/min	HL_Lambda_z min
Number of values	3	3	12	12	12	12	3	3
Minimum	0.9489	-0.9988	30.00	2.134	120.0	1.515	0.009755	27.09
25% Percentile	0.9489	-0.9988	37.50	7.353	120.0	1.949	0.009755	27.09
Median	0.9570	-0.9783	60.00	8.800	120.0	4.019	0.02347	29.54
75% Percentile	0.9976	-0.9741	90.00	9.895	120.0	5.927	0.02559	71.05
Maximum	0.9976	-0.9741	120.0	13.16	120.0	9.649	0.02559	71.05
Mean	0.9678	-0.9837	65.00	8.519	120.0	4.174	0.01960	42.56
Std. Deviation	0.02613	0.01324	28.12	2.621	0.0	2.440	0.008595	24.71
Std. Error	0.01509	0.007643	8.118	0.7567	0.0	0.7043	0.004962	14.26
Lower 95% CI of mean	0.9029	-1.017	47.13	6.854	120.0	2.624	-0.001748	-18.82
Upper 95% CI of mean	1.033	-0.9508	82.87	10.18	120.0	5.724	0.04095	103.9
Coefficient of variation	2.70%	1.35%	43.27%	30.77%	0.00%	58.45%	43.84%	58.05%
Geometric mean	0.9676		59.16	7.946	120.0	3.569	0.01803	38.45
Lower 95% CI of geo. mean	0.9052		43.93	5.970	120.0	2.452	0.004789	10.22
Upper 95% CI of geo. mean	1.034		79.66	10.58	120.0	5.196	0.06786	144.7
Skewness	1.547	-1.543	0.4120	-0.9458		0.9935	-1.614	1.713
Kurtosis			-0.2982	3.143		0.7879		

Arm B	5'DFUR Woche 7 Tag 5				
	AUClast min*µg/ml	AUCINF_obs min*µg/ml	AUC 0-120 min*µg/ml	AUC_%Extrap_obs %	MRTlast min
Number of values	12	3	12	3	12
Minimum	124.3	587.6	124.3	9.253	53.05
25% Percentile	506.2	587.6	506.2	9.253	60.23
Median	544.3	877.2	544.3	10.99	69.02
75% Percentile	705.9	1087	705.9	34.70	84.54
Maximum	796.0	1087	796.0	34.70	90.00
Mean	564.5	850.7	564.5	18.31	71.65
Std. Deviation	175.1	250.9	175.1	14.22	13.23
Std. Error	50.55	144.8	50.55	8.210	3.818
Lower 95% CI of mean	453.3	227.5	453.3	-17.01	63.24
Upper 95% CI of mean	675.8	1474	675.8	53.64	80.05
Coefficient of variation	31.02%	29.49%	31.02%	77.64%	18.46%
Geometric mean	522.7	824.5	522.7	15.22	70.52
Lower 95% CI of geo. mean	384.5	379.5	384.5	2.553	62.64
Upper 95% CI of geo. mean	710.6	1791	710.6	90.78	79.39
Skewness	-1.243	-0.4692	-1.243	1.703	0.1119
Kurtosis	3.111		3.111		-1.579

4.4 Ergebnisse der Berechnungen

Die folgenden Kapitel beschäftigen sich mit der Beantwortung der Frage, ob CTX einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von CCB hat.

Zuerst wurde untersucht, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 5 gibt. Wenn diese Fragestellung verneint werden konnte, wurden die Daten für die Berechnung von $C_{\max}$, AUC_{0-120} und die metabolische Aktivierung zusammengelegt. Dann wurden folgende Subsets der Studie verglichen:

- Arm A w1d1/5 <> Arm B w1d1/5
- Arm A w4d1/5 <> Arm B w4d1/5
- Arm A w7d1/5 <> Arm B w7d1/5 w = Woche
- Arm A w1d1/5 <> Arm A w4d1/5 <> Arm A w7d1/5 d = Tag
- Arm B w1d1/5 <> Arm B w4d1/5 <> Arm B w7d1/5

Das Erstellen von Box-Whiskers-Plots und der Ausreißertest nach Grubbs halfen bei der Identifizierung möglicher statistischer Ausreißer, die folglich von der Datenanalyse ausgeschlossen wurde.

Da bei dieser Studie eine eher große Datenmenge vorliegt, erfolgt die graphische Darstellung und tabellarische Verdeutlichung der Ergebnisse reduziert, um den vorgegebenen Rahmen der Arbeit nicht zu sprengen. Der statistische Vergleich der untersuchten Parameter wurde nach demselben Schema ausgearbeitet wie die metabolische Aktivierung in Kapitel 4.4.1. In den nachfolgenden Kapiteln wird nur auf die statistisch signifikanten Ergebnisse eingegangen, da auch hier sonst der Rahmen der Arbeit weit überschritten werden würde.

4.4.1 Metabolische Aktivierung

Die Werte R_{hCES} und R_{CytDA} geben Auskunft über die scheinbare Enzymaktivität. Wie bereits in Kapitel 3.5.2 erklärt beschreibt R_{hCES} die Aktivität des Enzyms humane Carboxylesterase, welches 5'-DFCR aus CCB bildet. R_{CytDA} beschreibt die Aktivität des Enzyms Cytidindesaminase, welches 5'-DFUR aus 5'-DFCR bildet. Je höher der Bildungskoeffizient R ist, desto aktiver ist das Enzym.

Folgende Formeln wurden zur Berechnung verwendet:

$$R_{hCES} = AUC_{DFCR} / AUC_{CCB}$$

$$R_{CytDA} = AUC_{DFUR} / AUC_{DFCR}$$

Denkbare statistische Ausreißer wurden überprüft, gegebenenfalls von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen und in den Tabellen jeweils blau markiert.

- R_{hCES}

In den folgenden Tabellen werden die Werte von R_{hCES} verglichen.

Abbildung 30 gibt einen Überblick über die Ergebnisse des statistischen Vergleichs. Die mit grün gefüllten Felder zeigen, dass es hier kein signifikantes Ergebnis gibt.

		Arm B					
		Woche 1		Woche 4		Woche 7	
		Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5
		—	—	—	—	—	—
Arm A	Woche 1	Tag 1	—				
		Tag 5	—				
	Woche 4	Tag 1	—				
		Tag 5	—				
	Woche 7	Tag 1	—				
		Tag 5	—				

Abbildung 30: Übersicht über den statistischen Vergleich von R_{hCES}

- Arm A

Tabelle 21: Statistischer Vergleich von R_{hCES} Arm A, Tag 1 mit Tag 5

R_{hCES}			R_{hCES}			R_{hCES}		
Woche 1			Woche 4			Woche 7		
	Tag 1	Tag 5		Tag 1	Tag 5		Tag 1	Tag 5
Pat.1	0.880	2.470	Pat.1	0.930	2.370	Pat.1	0.830	0.530
Pat.4	1.550	2.090	Pat.4	1.270	0.960	Pat.4	0.570	0.780
Pat.5	0.480	0.290	Pat.5	1.150	0.550	Pat.5	0.580	0.500
Pat.8	0.490	0.490	Pat.8	0.520	0.380	Pat.8	0.300	0.360
Pat.11	1.390	1.130	Pat.11	1.080	1.040	Pat.11	0.820	1.010
Pat.12	0.950	0.920	Pat.12	1.230	0.970	Pat.12	2.860	2.000
Pat.16	1.260	1.110	Pat.16	1.100	1.050	Pat.16	0.830	0.690
Pat.17	0.210	0.340	Pat.17	0.290	0.260	Pat.17	0.440	0.830
Pat.19	0.540	0.350	Pat.19	0.620	1.240	Pat.19	1.560	0.750
Pat.23	0.010	0.410	Pat.23	0.800	1.040	Pat.23	0.760	0.440
Pat.24	1.000	0.890	Pat.24	0.620	0.720	Pat.24	0.630	0.440
Pat.26	1.250	3.410	Pat.26	1.110	1.230	Pat.26	3.150	0.710
t-Test: p= 0.174			t-Test: p= 0.746			t-Test: p= 0.383		

Hier wird der t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Man kann erkennen, dass bei Arm A die Nullhypothese bei den R_{hCES} -Werten in allen Wochen nicht zurückgewiesen werden kann, es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 5 vor.

- Arm B

Tabelle 22: Statistischer Vergleich von R_{hCES} Arm B, Tag 1 mit Tag 5

R_{hCES}			R_{hCES}			R_{hCES}		
Woche 1			Woche 4			Woche 7		
	Tag 1	Tag 5		Tag 1	Tag 5		Tag 1	Tag 5
Pat.2	0.370	0.500	Pat.2	0.710	0.580	Pat.2	0.610	0.870
Pat.3	2.170	2.120	Pat.3	1.840	1.330	Pat.3	1.520	1.370
Pat.6	0.570	0.820	Pat.6	0.760	0.820	Pat.6	0.890	0.710
Pat.7	1.600	0.320	Pat.7	0.540	0.390	Pat.7	0.780	0.670
Pat.9	0.390	0.270	Pat.9	0.350	0.440	Pat.9	0.410	0.290
Pat.14	0.850	0.690	Pat.14	1.080	1.280	Pat.14	1.310	0.850
Pat.15	4.520	3.810	Pat.15	1.810	1.950	Pat.15	2.080	2.020
Pat.18	1.420	0.940	Pat.18	1.050	1.720	Pat.18	1.590	2.470
Pat.20	0.300	0.140	Pat.20	0.560	0.210	Pat.20	0.350	0.590
Pat.21	0.470	1.570	Pat.21	0.620	0.480	Pat.21	1.120	0.400
Pat.22	2.760	2.630	Pat.22	1.410	1.840	Pat.22	0.690	0.940
Pat.27	0.730	0.740	Pat.27	0.900	1.180	Pat.27	0.780	0.940
T-Test: p= 0.644			T-Test: p= 0.616			T-Test: p= 0.994		

Auch in Arm B gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 5. Deswegen wurden die Daten für die weiteren Vergleiche zusammengelegt, die Anzahl der Fälle wurde so vergrößert und die Signifikanz konnte erhöht werden.

- Vergleich der Woche 1 mit Woche 4 und Woche 7

Da laut Shapiro-Wilk-Test nicht alle Wochen in Arm A und in Arm B normalverteilt sind, wurde beim Vergleich der Wochen 1, 4 und 7 der Kruskal-Wallis-Test angewendet.

In Arm A liegt bei diesem Test die Wahrscheinlichkeit p mit 0.385 deutlich über der maximalen Irrtumswahrscheinlichkeit α von 0.05. Es ist daher kein Unterschied zwischen der Enzymaktivität der humanen Carboxylesterase in den Wochen 1, 4 und 7 nachweisbar.

Auch in Arm B gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Wochen.

Tabelle 23: Kruskal-Wallis-Test über Woche 1, 4 und 7

Arm A R_{hCES}			Arm B R_{hCES}		
Woche 1	Woche 4	Woche 7	Woche 1	Woche 4	Woche 7
0.880	0.930	0.830	0.370	0.710	0.610
1.550	1.270	0.570	2.170	1.840	1.520
0.480	1.150	0.580	0.570	0.760	0.890
0.490	0.520	0.300	1.600	0.540	0.780
1.390	1.080	0.820	0.390	0.350	0.410
0.950	1.230	2.860	0.850	1.080	1.310
1.260	1.100	0.830	4.520	1.810	2.080
0.210	0.290	0.440	1.420	1.050	1.590
0.540	0.620	1.560	0.300	0.560	0.350
0.010	0.800	0.760	0.470	0.620	1.120
1.000	0.620	0.630	2.760	1.410	0.690
1.250	1.110	3.150	0.730	0.900	0.780
2.470	2.370	0.530	0.500	0.580	0.870
2.090	0.960	0.780	2.120	1.330	1.370
0.290	0.550	0.500	0.820	0.820	0.710
0.490	0.380	0.360	0.320	0.390	0.670
1.130	1.040	1.010	0.270	0.440	0.290
0.920	0.970	2.000	0.690	1.280	0.850
1.110	1.050	0.690	3.810	1.950	2.020
0.340	0.260	0.830	0.940	1.720	2.470
0.350	1.240	0.750	0.140	0.210	0.590
0.410	1.040	0.440	1.570	0.480	0.400
0.890	0.720	0.440	2.630	1.840	0.940
3.410	1.230	0.710	0.740	1.180	0.940
Kruskal-Wallis-Test: $p=0.385$			Kruskal-Wallis-Test: $p=0.803$		

Dieses Ergebnis wird durch den Box-Whiskers-Plot noch einmal unterstrichen.

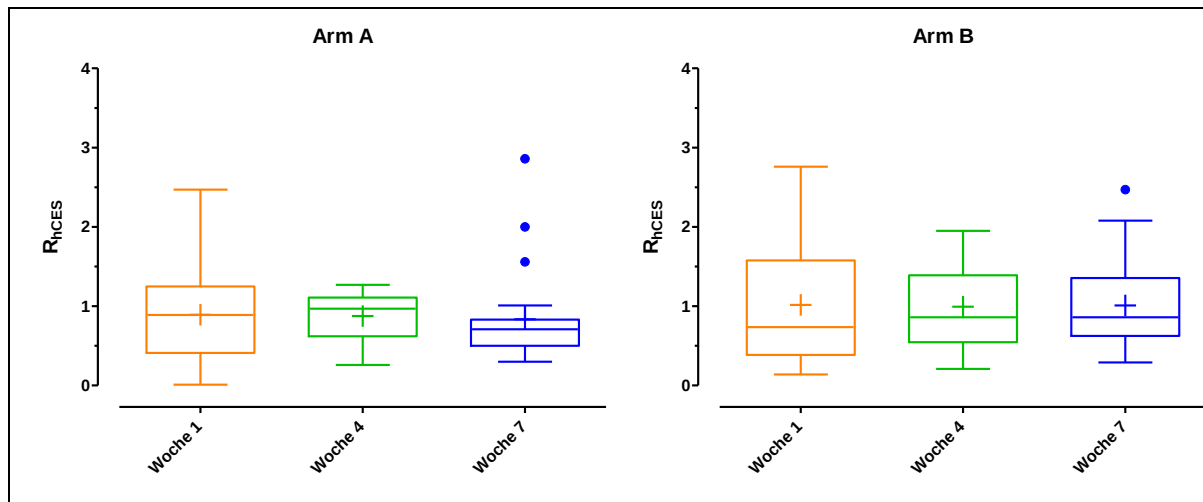


Abbildung 31: Graphische Gegenüberstellung für R_{hCES} Woche 1, Woche 4 und Woche 7, getrennt nach Arm A und Arm B

- Vergleich von Arm A mit Arm B

Die erste Fragestellung gilt der Normalverteilung und der Homogenität der Varianzen. Bei einem Signifikanzniveau von 5% wird in den Gruppen A Woche 1 und B Woche 1 die Annahme der Normalverteilung nicht zurückgewiesen. Auch zeigt sich keine empirische Evidenz für eine Inhomogenität der Varianzen. Der Shapiro-Wilk-Test bestätigt, dass auch in Arm A Woche 4 und in Arm B Woche 4 die Normalverteilung nicht zurückgewiesen werden kann, jedoch liegen hier ungleiche Varianzen vor. Die Werte von Arm A Woche 7 und Arm B Woche 7 folgen keiner Normalverteilung, deswegen wird hier zur Überprüfung eines statistisch signifikanten Unterschiedes der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Auch hier wird die Nullhypothese mit einem Signifikanzniveau von 0.05 in keiner Gruppen abgelehnt. Bei dem Vergleich der Therapie von Capecitabin alleine und Capecitabin in Kombination mit Cetuximab lässt sich in Bezug auf die metabolische Aktivierung kein statistisch signifikanter Unterschied erkennen. Auch bei dem Vergleich der Wochen 7, Capecitabin, Cetuximab und Oxaliplatin gegen Capecitabin und Oxaliplatin zeigt sich kein Unterschied.

Tabelle 24: Statistischer Vergleich der R_{hCES} -Werte von Arm A und Arm B, jeweils in den Wochen 1, 4 und 7

R_{hCES}		R_{hCES}		R_{hCES}	
Arm A	Arm B	Arm A	Arm B	Arm A	Arm B
Woche 1	Woche 1	Woche 4	Woche 4	Woche 7	Woche 7
0.880	0.370	0.930	0.710	0.830	0.610
1.550	2.170	1.270	1.840	0.570	1.520
0.480	0.570	1.150	0.760	0.580	0.890
0.490	1.600	0.520	0.540	0.300	0.780
1.390	0.390	1.080	0.350	0.820	0.410
0.950	0.850	1.230	1.080	2.860	1.310
1.260	4.520	1.100	1.810	0.830	2.080
0.210	1.420	0.290	1.050	0.440	1.590
0.540	0.300	0.620	0.560	1.560	0.350
0.010	0.470	0.800	0.620	0.760	1.120
1.000	2.760	0.620	1.410	0.630	0.690
1.250	0.730	1.110	0.900	3.150	0.780
2.470	0.500	2.370	0.580	0.530	0.870
2.090	2.120	0.960	1.330	0.780	1.370
0.290	0.820	0.550	0.820	0.500	0.710
0.490	0.320	0.380	0.390	0.360	0.670
1.130	0.270	1.040	0.440	1.010	0.290
0.920	0.690	0.970	1.280	2.000	0.850
1.110	3.810	1.050	1.950	0.690	2.020
0.340	0.940	0.260	1.720	0.830	2.470
0.350	0.140	1.240	0.210	0.750	0.590
0.410	1.570	1.040	0.480	0.440	0.400
0.890	2.630	0.720	1.840	0.440	0.940
3.410	0.740	1.230	1.180	0.710	0.940
t-Test: p= 0.553		Welch-Test: p=0.370		Mann-Whitney-U-Test: p=0.180	

- R_{CytDA}

In den folgenden Tabellen werden die Werte von R_{CytDA} verglichen.

R_{CytDA}					Arm B					
					Woche 1		Woche 4		Woche 7	
					Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5
					+		—		—	
					—					
Arm A	Woche 1		Tag 1	—	—					
	Tag 5	—								
	Woche 4		Tag 1						—	
	Tag 5	—								
Woche 7		Tag 1	—	—						
Tag 5	—									

Abbildung 32: Überblick über den statistischen Vergleich von R_{CytDA}

Abbildung 32 enthält einen Überblick dieser Ergebnisse. Die rot markierten Felder stehen für die Gruppenvergleiche, bei denen es zu einem statistisch signifikanten Ergebnis gekommen ist.

Auch hier wurde zuerst überprüft, ob man die Daten von Tag 1 und Tag 5 zusammenfassen kann, um ein größeres Datenkollektiv zu schaffen.

- Arm A

Tabelle 25: Statistischer Vergleich von R_{CytDA} Arm A, Tag 1 mit Tag 5

R_{CytDA}			R_{CytDA}			R_{CytDA}		
Woche 1			Woche 4			Woche 7		
	Tag 1	Tag 5		Tag 1	Tag 5		Tag 1	Tag 5
Pat.1	0.280	0.370	Pat.1	0.050	0.010	Pat.1	2.190	2.550
Pat.4	1.260	0.670	Pat.4	1.230	1.280	Pat.4	1.470	1.850
Pat.5	0.710	1.240	Pat.5	0.100	0.600	Pat.5	1.290	0.680
Pat.8	0.810	0.810	Pat.8	0.830	1.070	Pat.8	0.580	0.540
Pat.11	1.280	1.100	Pat.11	1.150	1.520	Pat.11	1.540	1.950
Pat.12	0.870	0.840	Pat.12	0.870	1.010	Pat.12	1.140	1.330
Pat.16	0.930	1.130	Pat.16	0.860	1.710	Pat.16	1.180	0.740
Pat.17	1.270	1.650	Pat.17	2.370	2.210	Pat.17	2.290	1.700
Pat.19	0.980	1.120	Pat.19	1.780	1.090	Pat.19	1.390	2.520
Pat.23	1.550	1.740	Pat.23	1.550	1.740	Pat.23	1.350	2.440
Pat.24	1.120	1.240	Pat.24	1.000	1.090	Pat.24	1.240	1.510
Pat.26	2.310	2.800	Pat.26	2.300	2.600	Pat.26	1.620	1.940
t-Test: p= 0.403			t-Test: p= 0.184			t-Test: p= 0.234		

Die Berechnung der Unterschiede bei den Patienten in Bezug auf die metabolische Aktivierung am Tag 1 und Tag 5 ergibt keinen signifikanten Wert (p= 0.403, p= 0.184, p= 0.234).

- Arm B

Tabelle 26: Statistischer Vergleich von R_{CytDA} Arm B, Tag 1 mit Tag 5

R_{CytDA}			R_{CytDA}			R_{CytDA}		
Woche 1			Woche 4			Woche 7		
	Tag 1	Tag 5		Tag 1	Tag 5		Tag 1	Tag 5
Pat.2	0.780	0.830	Pat.2	0.770	0.760	Pat.2	0.770	1.050
Pat.3	0.870	1.310	Pat.3	1.560	1.770	Pat.3	1.370	1.380
Pat.6	0.710	1.000	Pat.6	1.000	0.820	Pat.6	1.140	1.260
Pat.7	0.730	0.530	Pat.7	0.860	0.810	Pat.7	0.670	0.720
Pat.9	1.150	1.210	Pat.9	1.330	1.520	Pat.9	1.970	2.440
Pat.14	1.710	2.000	Pat.14	1.260	1.660	Pat.14	1.410	1.410
Pat.15	0.230	0.240	Pat.15	0.860	1.060	Pat.15	0.690	1.050
Pat.18	0.890	1.430	Pat.18	1.350	1.030	Pat.18	0.950	0.790
Pat.20	0.840	1.440	Pat.20	0.740	1.130	Pat.20	1.130	1.550
Pat.21	1.270	1.400	Pat.21	0.880	1.390	Pat.21	0.840	1.550
Pat.22	0.320	0.560	Pat.22	1.700	1.210	Pat.22	1.490	1.760
Pat.27	1.270	1.340	Pat.27	1.150	1.390	Pat.27	2.440	1.360
t-Test: p= 0.010			t-Test: p= 0.325			t-Test: p= 0.371		

Vergleicht man die R_{CytDA} -Werte von Tag 1 und Tag 5 in Arm B, liegt die Wahrscheinlichkeit p mit 0.010 in Woche 1 deutlich unter der maximalen Irrtumswahrscheinlichkeit α von 0.05. Es ist daher ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Enzymaktivität der humanen Carboxylesterase an den Tagen 1 und 5 nachweisbar. Deswegen können diese Daten für die weitere statistische Analyse nicht zusammengelegt werden. In den Wochen 4 und 7 zeigt der t-Test für abhängige Stichproben, dass kein Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 5 ersichtlich ist.

- Vergleich der Woche 1 mit Woche 4 und Woche 7

Der Shapiro-Wilk-Test belegt, dass bei allen Wochen in Arm A und in Arm B die Annahme der Normalverteilung nicht zurückgewiesen werden kann. Die Homogenität der Varianzen wird mit Hilfe des Bartlett-Tests überprüft und in diesem Fall bestätigt. In Arm B werden hier nur die Daten von Tag 1 berücksichtigt, da es, wie bereits erwähnt, zu einem statistisch signifikanten Unterschied in Woche 1 an Tag 1 und Tag 5 gekommen ist.

Für diese Berechnung wird die Varianzanalyse (Analysis of variance, ANOVA) herangezogen. Diese hat in Arm A bei einem Signifikanzniveau von 0.05 zum Ergebnis, dass die Nullhypothese abgelehnt werden muss. Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Therapie mit Capecitabin alleine, Capecitabin und Cetuximab

und der Dreierkombination von Capecitabin, Cetuximab und Oxaliplatin, bezogen auf die enzymatische Aktivierung der humanen Carboxylesterase. Dieses Ergebnis wird in Abbildung 33 noch graphisch unterstrichen.

In Arm B gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Wochen ($p=0.178$)

Tabelle 27: Varianzanalyse über R_{CytDA} Woche 1, 4 und 7, getrennt nach Arm A und Arm B

Arm A R_{CytDA}			Arm B R_{CytDA}		
Woche 1	Woche 4	Woche 7	Woche 1	Woche 4	Woche 7
0.280	0.050	2.190	0.780	0.770	0.770
1.260	1.230	1.470	0.870	1.560	1.370
0.710	0.100	1.290	0.710	1.000	1.140
0.810	0.830	0.580	0.730	0.860	0.670
1.280	1.150	1.540	1.150	1.330	1.970
0.870	0.870	1.140	1.710	0.680	1.410
0.930	0.860	1.180	0.230	1.260	0.690
1.270	2.370	2.290	0.890	0.860	0.950
0.980	1.780	1.390	0.840	1.350	1.130
1.550	1.550	1.350	1.270	0.740	0.840
1.120	1.000	1.240	0.320	0.880	1.490
2.310	2.300	1.620	1.270	1.700	2.440
0.370	0.010	2.550	Anova: $p=0.178$		
0.670	1.280	1.850			
1.240	0.600	0.680			
0.810	1.070	0.540			
1.100	1.520	1.950			
0.840	1.010	1.330			
1.130	1.710	0.740			
1.650	2.210	1.700			
1.120	1.090	2.520			
1.740	1.740	2.440			
1.240	1.090	1.510			
2.800	2.600	1.940			
Anova: $p=0.038$					

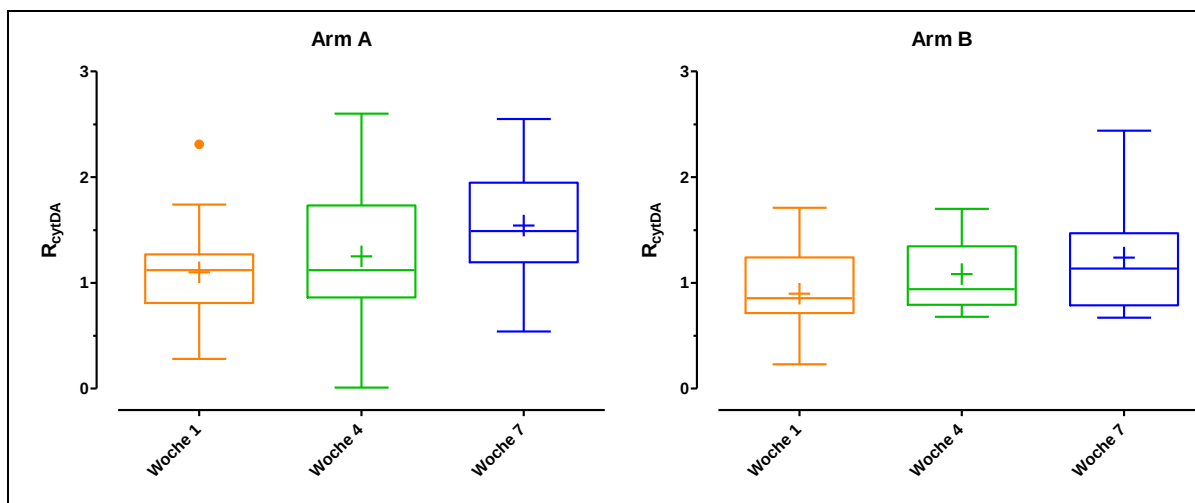


Abbildung 33: Graphische Darstellung der Varianzanalyse über R_{CytDA}

- Vergleich von Arm A mit Arm B

Tabelle 28: Statistischer Vergleich der R_{CytDA} -Werte von Arm A und Arm B, jeweils in den Wochen 1, 4 und 7

R_{CytDA}	
Arm A	Arm B
Woche 1	Woche 1
0.280	0.780
1.260	0.870
0.710	0.710
0.810	0.730
1.280	1.150
0.870	1.710
0.930	0.230
1.270	0.890
0.980	0.840
1.550	1.270
1.120	0.320
2.310	1.270
t-Test: $p = 0.259$	

R_{CytDA}	
Arm A	Arm B
Woche 4	Woche 4
0.050	0.770
1.230	1.560
0.100	1.000
0.830	0.860
1.150	1.330
0.870	0.680
0.860	1.260
2.370	0.860
1.780	1.350
1.550	0.740
1.000	0.880
2.300	1.700
0.010	0.760
1.280	1.770
0.600	0.820
1.070	0.810
1.520	1.520
1.010	0.930
1.710	1.660
2.210	1.060
1.090	1.030
1.740	1.130
1.090	1.390
2.600	1.210
Welch-Test: $p = 0.448$	

R_{CytDA}	
Arm A	Arm B
Woche 1	Woche 1
2.190	0.770
1.470	1.370
1.290	1.140
0.580	0.670
1.540	1.970
1.140	
1.180	1.410
2.290	0.690
1.390	0.950
1.350	1.130
1.240	0.840
1.620	1.490
t-Test: $p = 0.100$	

In den Wochen 1 und Wochen 7 wird weder die Annahme der Normalverteilung noch die Homogenität der Varianzen zurückgewiesen. Deswegen wird hier der t-Test für unabhängige Stichproben herangezogen. Die Woche 4 weist laut F-Test ungleiche Varianzen auf. Da aber eine Normalverteilung nicht abgelehnt werden kann, wird für die statistische Auswertung der Welch-Test verwendet. Dieser hat, genauso wie der t-Test, zum Ergebnis, dass die Nullhypothese nicht abgelehnt werden kann. Es gibt keine Hinweise, dass Cetuximab oder Oxaliplatin die Enzymaktivität der humanen Carboxylesterase beeinflussen.

4.4.2 Maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$)

Es liegt kein statistischer Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 5 vor, die Daten wurden also für die folgenden Analysen zusammengelegt.

Vergleicht man die maximale Plasmakonzentration der einzelnen Therapieschemata, lässt sich bei CCB und 5'-DFCR bei keinem Gruppenvergleich ein statistisch signifikanter Unterschied erkennen.

CCB $C_{\max}$		Arm B					
		Woche 1		Woche 4		Woche 7	
		Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5
		—	—	—	—	—	—
Arm A	Woche 1	Tag 1	—				
		Tag 5	—				
	Woche 4	Tag 1	—				
		Tag 5	—				
	Woche 7	Tag 1	—				
		Tag 5	—				

Abbildung 34: Übersicht über alle durchgeführten statistischen Tests von CCB $C_{\max}$

5'-DFCR C _{max}				Arm B					
				Woche 1		Woche 4		Woche 7	
				Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5
				—	—	—	—	—	—
Arm A	Woche 1	Tag 1	—	—					
		Tag 5	—						
		Tag 7	—						
	Woche 4	Tag 1	—	—					
		Tag 5	—						
		Tag 7	—						
	Woche 7	Tag 1	—	—					
		Tag 5	—						
		Tag 7	—						

Abbildung 35: Übersicht über die statistische Auswertung von 5'-DFCR C_{max}

Auch bei 5'-DFUR kommt es lediglich bei dem Vergleich der Woche 1 mit Woche 4 und Woche 7 in Arm B zu einem signifikanten Ergebnis. Bei allen anderen Subsets der Studie kann man keine statistischen Unterschiede erkennen.

5'-DFUR C _{max}				Arm B					
				Woche 1		Woche 4		Woche 7	
				Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5
				—	—	—	—	—	—
Arm A	Woche 1	Tag 1	—	+					
		Tag 5	—						
		Tag 7	—						
	Woche 4	Tag 1	—	—					
		Tag 5	—						
		Tag 7	—						
	Woche 7	Tag 1	—	—					
		Tag 5	—						
		Tag 7	—						

Abbildung 36: Zusammenfassung aller statistischer Vergleiche von 5'-DFUR C_{max}

- 5'-DFUR: Vergleich der Woche 1 mit Woche 4 und Woche 7, Arm B

Die Annahme einer Normalverteilung wird durch den Shapiro-Wilk-Test nicht zurückgewiesen. Da auch der Bartlett-Test keine empirische Evidenz für eine Inhomogenität der Varianzen liefert, wird hier die Varianzanalyse herangezogen. Bei dieser liegt die Wahrscheinlichkeit p mit 0.020 unter der maximalen Irrtumswahrscheinlichkeit α von 0.05. Es gibt daher einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Therapie mit Capecitabin alleine, Capecitabin und Cetuximab und der Kombination von Capecitabin, Cetuximab und Oxaliplatin, bezogen auf die maximale Plasmakonzentration.

Tabelle 29: Statistischer Vergleich von $C_{\max}$ 5'-DFUR in Arm B, Woche 1, Woche 4 und Woche 7

5'-DFUR, Arm B		
$C_{\max}$		
Woche 1	Woche 4	Woche 7
9.361	9.988	8.072
10.752	13.589	8.698
6.436	8.765	7.686
5.567	5.248	5.755
7.757	7.480	9.609
10.072	9.970	10.757
3.631	7.275	6.374
4.614	4.856	8.829
3.698	3.463	12.198
2.450	6.876	5.597
6.366	17.849	7.901
11.322	9.151	9.649
11.490	19.488	8.386
8.161	5.218	9.752
4.007	4.280	7.713
6.282	7.743	7.233
6.483	12.493	6.938
3.720	6.938	7.913
5.168	5.359	9.943
3.921	8.814	10.198
9.748	12.631	9.213
7.666	9.344	13.156
5.817	3.188	11.485
2.876	10.960	2.134
Anova: p= 0.020		

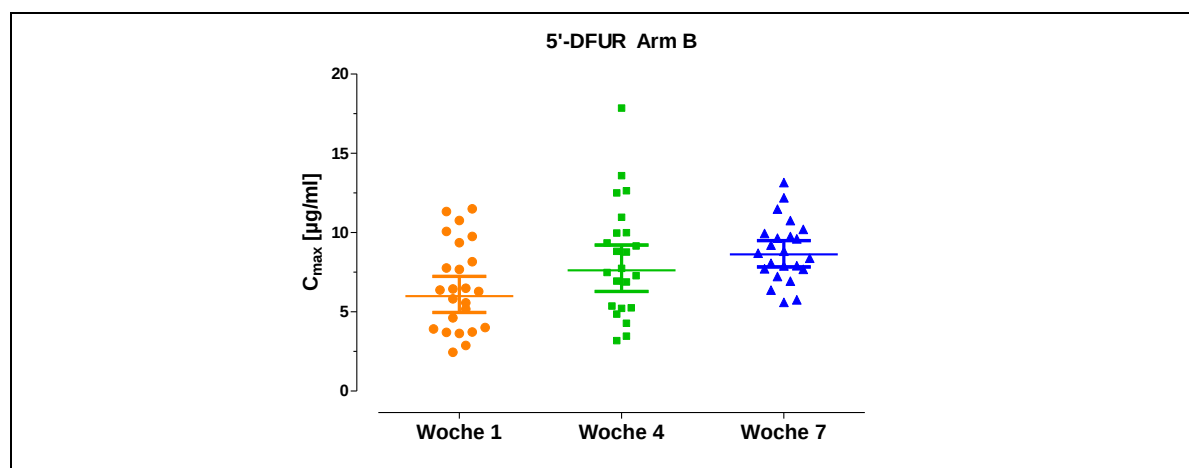


Abbildung 37: Graphische Darstellung der Varianzanalyse über $C_{\max}$ von 5'-DFUR in Arm B

4.4.3 Area under the curve von 0-120 Minuten (AUC_{0-120})

Auch hier liegt kein statistischer Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 5 vor, die Daten konnten für die weitere Analyse zusammengefasst werden.

CCB AUC_{0-120}		Arm B					
		Woche 1		Woche 4		Woche 7	
		Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5
		—	—	—	—	—	—
Arm A	Woche 1	—					
	Tag 1						
	Woche 4	—		+			
	Tag 1						
	Woche 7	—		—			
	Tag 1						

Abbildung 38: Überblick der durchgeführten Gruppenvergleiche von CCB AUC_{0-120}

- CCB: Vergleich Arm A mit Arm B, Woche 4

Untersucht man in den unterschiedlichen Subsets der Studie die AUC_{0-120} -Werte von CCB, so gibt es nur bei der Gegenüberstellung von Woche 4 Arm A mit Arm B ein statistisch signifikantes Ergebnis. Dieser t-Test zeigt mit einem p von 0.027, dass es einen Unterschied in der Therapie von Capecitabin und Cetuximab gemeinsam, im Gegensatz zu Capecitabin alleine gibt, bezogen auf die AUC_{0-120} .

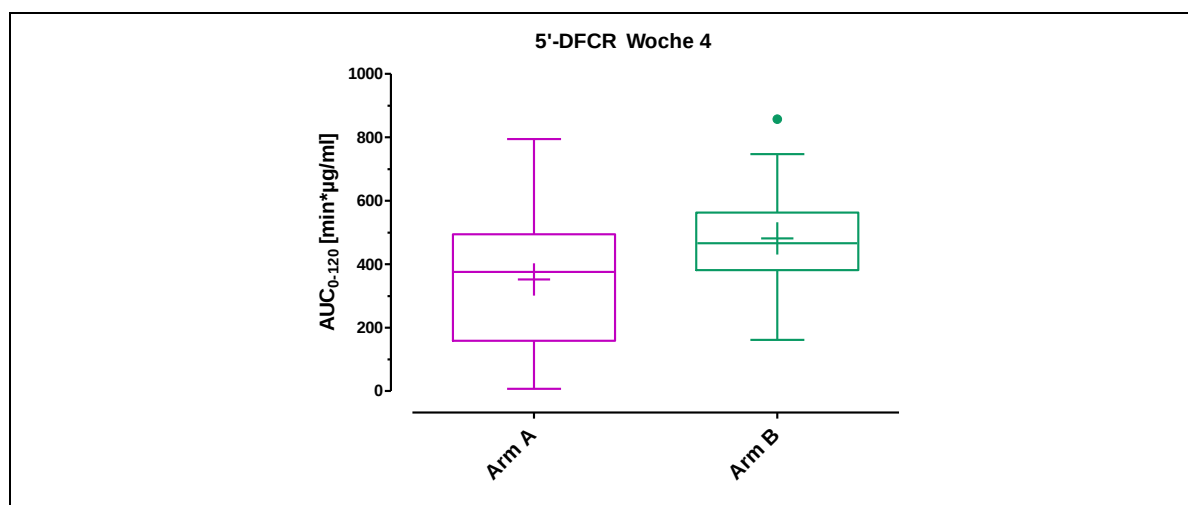


Abbildung 39: Box-Whiskers-Plot von CCB AUC_{0-120} in der Woche 4

Tabelle 30: Statistischer Vergleich von CCB AUC₀₋₁₂₀, Arm A mit Arm B, Woche 4

CCB, AUC ₀₋₁₂₀	
Arm A	Arm B
Woche 4	Woche 4
521.5	475.6
562.2	369.1
295.4	744.9
43.31	808.2
180.6	1095.0
647.0	440.6
564.6	306.9
292.8	271.0
317.8	522.8
8.610	633.5
739.3	401.3
329.3	1476.0
169.8	560.0
583.0	556.0
79.01	1167.0
57.62	857.6
550.0	302.4
399.8	255.8
468.7	239.9
1007.0	2630.0
267.5	1010.0
140.6	373.4
685.1	179.8
369.0	426.5
t-Test: p= 0.027	

Abbildung 40 enthält eine Übersicht über die statistische Auswertung von 5'-DFCR AUC₀₋₁₂₀. Man sieht hier, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen Arm A und Arm B Woche 4 und Arm A und Arm B Woche 7 gibt.

5'-DFCR AUC ₀₋₁₂₀				Arm B					
				Woche 1		Woche 4		Woche 7	
				Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5
				—	—	—	—	—	—
Arm A	Woche 1		—	—					
	Tag 1	Tag 5							
	Woche 4	Tag 1							
	Tag 5	Tag 1							
Woche 7		Tag 5	—	—					
Tag 1		Tag 5							
Tag 5		Tag 1							
Tag 1		Tag 5							

Abbildung 40: Zusammenfassung der durchgeführten Gruppenvergleiche von 5'-DFCR AUC₀₋₁₂₀

- 5'-DFCR: Vergleich Arm A mit Arm B

Tabelle 31: Statistisch signifikante Ergebnisse von 5'-DFCR AUC₀₋₁₂₀

5'-DFCR, AUC ₀₋₁₂₀		5'-DFCR, AUC ₀₋₁₂₀	
Arm A	Arm B	Arm A	Arm B
Woche 4	Woche 4	Woche 7	Woche 7
482.4	339.6	427.9	695.5
713.1	678.6	634.5	443.8
339.0	562.6	164.1	511.7
22.73	433.1	517.9	491.8
195.4	378.7	335.3	270.7
794.3	474.2	380.0	416.7
622.0	556.1	271.3	663.3
85.07	284.8	129.7	597.2
196.4	293.9	467.9	592.8
6.915	390.0	341.8	149.7
455.3	566.4	668.2	381.3
363.9	857.4	268.1	463.1
402.8	746.9	320.6	504.2
557.6	458.2	475.0	439.0
43.50	457.7	273.7	760.7
22.07	376.8	11.91	205.4
570.0	388.0	133.5	376.2
387.8	499.1	523.7	508.5
492.2	412.0	276.5	963.5
260.4	562.8	56.91	463.1
331.4	481.9	219.3	368.6
146.5	686.0	76.97	464.6
495.2	161.6	120.8	158.6
452.8	501.9	545.7	91.11
t-Test: p= 0.025		t-Test: p= 0.031	

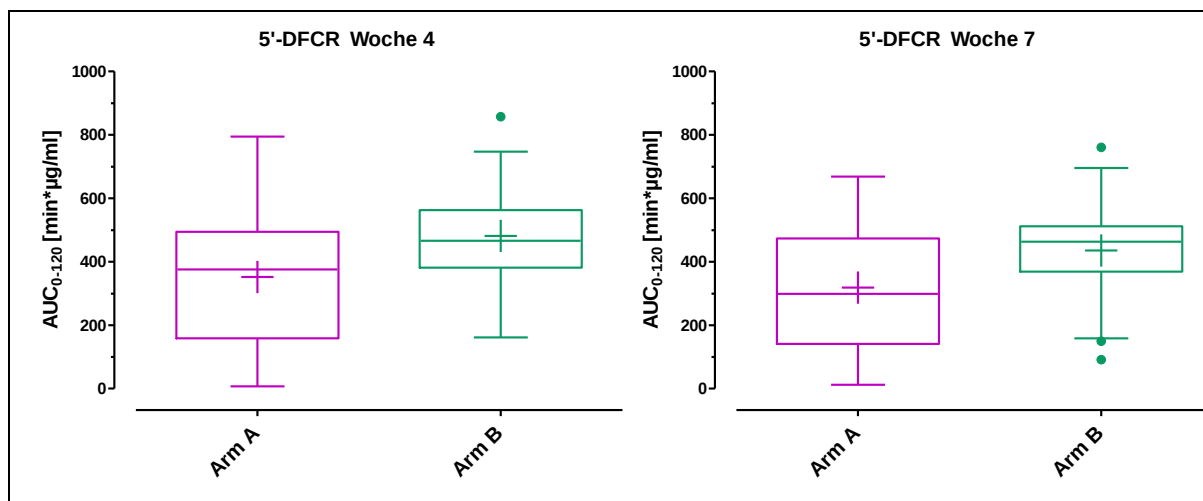


Abbildung 41: Graphische Gegenüberstellung von 5'-DFCR Arm A gegen Arm B in den Wochen 4 und 7.

Bei der Auswertung der AUC_{0-120} -Werte von 5'-DFCR muss sowohl bei dem Vergleich von Arm A mit Arm B in Woche 4, als auch in Woche 7, die Nullhypothese abgelehnt werden ($p=0.025$, $p=0.031$). Dieses Ergebnis wird auch graphisch unterstützt, bei den Box-Whiskers-Plots kann man Unterschiede in Bezug auf Mittelwert, Median, 1st Quartil und 3st Quartil erkennen.

Abbildung 42 veranschaulicht, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Subsets der Studie gibt, bezogen auf die AUC_{0-120} von 5'-DFUR.

5'-DFUR AUC_{0-120}		Arm B					
		Woche 1		Woche 4		Woche 7	
		Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5
		—	—	—	—	—	—
Arm A	Woche 1	Tag 1	—				
		Tag 5	—				
	Woche 4	Tag 1	—				
		Tag 5	—				
	Woche 7	Tag 1	—				
		Tag 5	—				

Abbildung 42: Übersicht der statistischen Auswertung der AUC_{0-120} von 5'-DFUR

4.4.4 Area under the curve (AUC_{last})

Vergleicht man die Fläche unter der Kurve vom Zeitpunkt Null bis zur letzten messbaren Konzentration, so gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

CCB			Arm B		
			Woche 1	Woche 4	Woche 7
			Tag 1	Tag 1	Tag 1
AUC_{last}			—		
Arm A	Woche 1	Tag 1	—		
	Woche 4	Tag 1	—		
	Woche 7	Tag 1	—		

5'-DFCR			Arm B		
			Woche 1	Woche 4	Woche 7
			Tag 1	Tag 1	Tag 1
AUC_{last}			—		
Arm A	Woche 1	Tag 1	—		
	Woche 4	Tag 1	—		
	Woche 7	Tag 1	—		

5'-DFUR			Arm B		
			Woche 1	Woche 4	Woche 7
			Tag 1	Tag 1	Tag 1
AUC_{last}			—		
Arm A	Woche 1	Tag 1	—		
	Woche 4	Tag 1	—		
	Woche 7	Tag 1	—		

Abbildung 43: Zusammenfassung aller statistischen Vergleiche der AUC_{last} von CCB und seiner Metaboliten 5'-DFCR und 5'-DFUR

4.4.5 Verteilungsvolumen (V_z)

Die statistische Auswertung des Verteilungsvolumens zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Subsets der Studie.

CCB		Arm B		
		Woche 1	Woche 4	Woche 7
Vz		Tag 1	Tag 1	Tag 1
—				
Arm A	Woche 1	—		
	Tag 1			
	Woche 4	Tag 1	—	
Woche 7	Tag 1	—		

Abbildung 44: Übersicht der statistischen Tests über das Verteilungsvolumen von Capecitabin.

Abbildung 45 unterstützt dieses Ergebnis, das Streudiagramm lässt keine Verschiedenheit zwischen Woche 1, Woche 4 und Woche 7 erkennen. Somit gibt es keine Hinweise, dass Cetuximab oder Oxaliplatin einen Einfluss auf die Verteilung von Capecitabin besitzen.

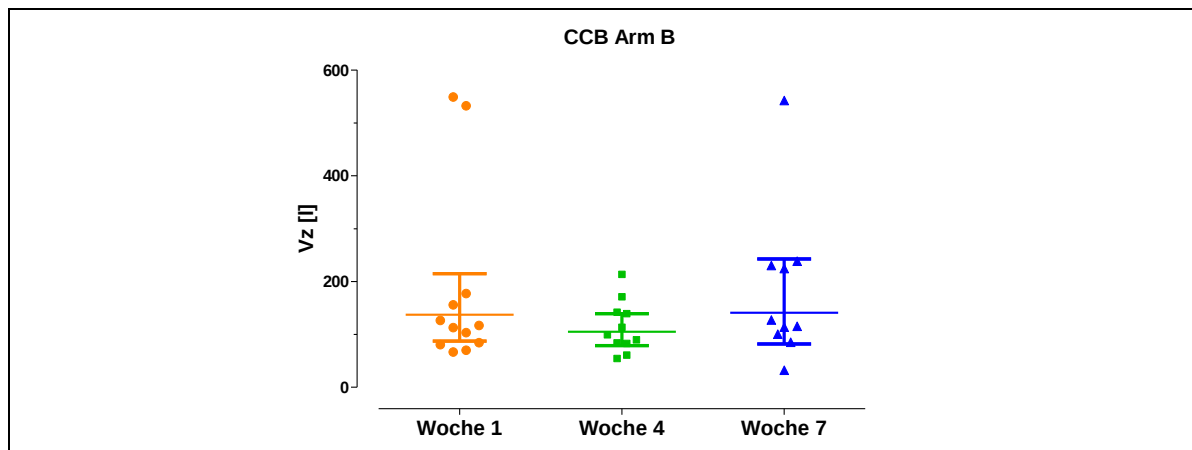


Abbildung 45: ANOVA über das Verteilungsvolumen von CCB in Arm B

4.4.6 Gesamtkörperclearance (Cl_{tot})

Ähnlich verhält es sich auch mit der Gesamtkörperclearance. Es gibt keine statistisch signifikanten Ergebnisse und somit keine Annahme, dass Cetuximab oder Oxaliplatin die Clearance von Capecitabin beeinflussen könnten.

CCB			Arm B		
			Woche 1	Woche 4	Woche 7
Cl _{tot}			Tag 1	Tag 1	Tag 1
			—		
Arm A	Woche 1	Woche 1	—		
	Woche 4	Tag 1			
	Woche 7	Tag 1	—		

Abbildung 46: Überblick der Gruppenvergleiche von CCB Cl_{tot}

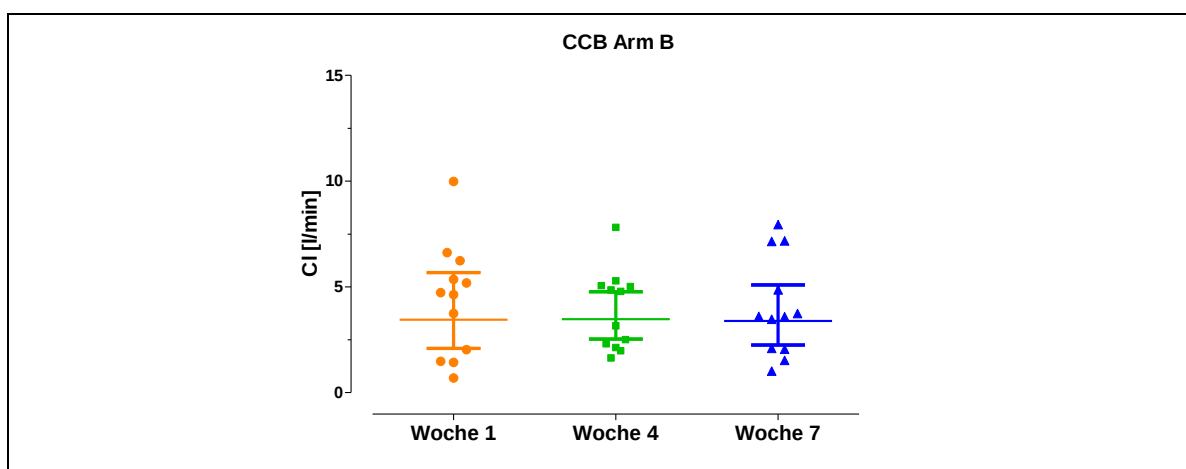


Abbildung 47: ANOVA über die Gesamtkörperclearance von CCB in Arm B

4.4.7 Mittlere Verweildauer (MRT)

Untersucht man die Mittlere Verweildauer von CCB und seiner Metaboliten, wenn Capecitabin alleine verabreicht wird, wenn es gemeinsam mit Cetuximab genommen wird oder auch die Dreifachkombination von Capecitabin, Cetuximab und Oxaliplatin, so gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

CCB			Arm B		
			Woche 1	Woche 4	Woche 7
MRT			Tag 1	Tag 1	Tag 1
			—		
Arm A	Woche 1	Tag 1	—		
	Woche 4	Tag 1			
	Woche 7	Tag 1	—		

5'-DFCR				Arm B		
				Woche 1	Woche 4	Woche 7
				Tag 1	Tag 1	Tag 1
MRT				—		
Arm A	Woche 1	—				
	Woche 4					
	Woche 7					
Tag 1	—					
—				—		

5'-DFUR				Arm B		
				Woche 1	Woche 4	Woche 7
				Tag 1	Tag 1	Tag 1
MRT				—		
Arm A	Woche 1	—				
	Woche 4					
	Woche 7					
Tag 1	—					
—				—		

Abbildung 48: Zusammenfassung aller statistischen Vergleiche der MRT von CCB und seiner Metaboliten 5'-DFCR und 5'-DFUR

Abbildung 49 enthält ein Beispiel, um dieses Ergebnis zu veranschaulichen. Weder in Arm A noch in Arm B kann man einen Unterschied zwischen Woche 1, Woche 4 und Woche 7 erkennen.

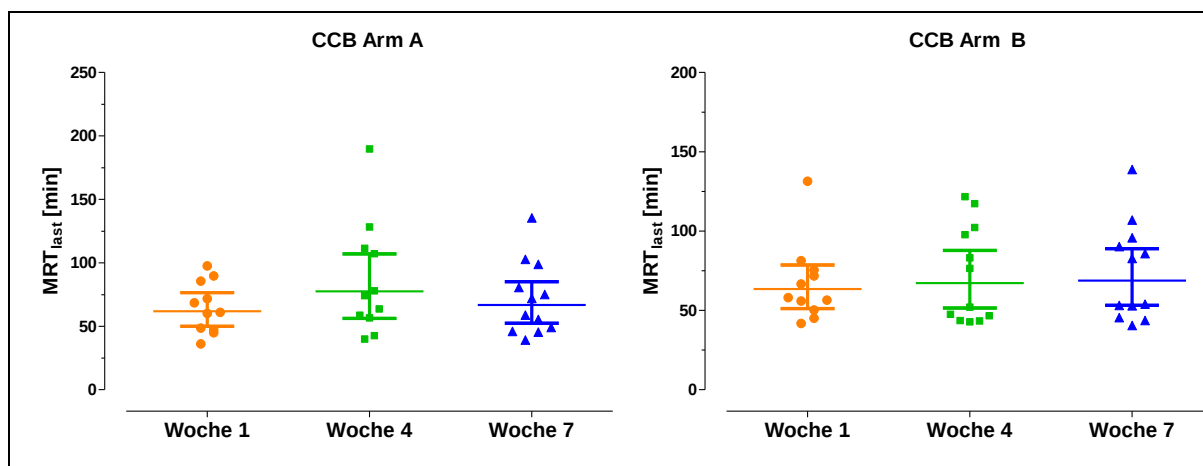


Abbildung 49: Kruskal-Wallis-Test über die MRT von Capecitabin in Arm A und Arm B

4.5 Pharmakokinetische Parameter (1CA)

Mit dem Ein-Kompartiment-Modell (1CA) können noch verlässlichere Ergebnisse in der Berechnung der pharmakokinetischen Kenngrößen erzielt werden. Dieses simuliert weitaus genauer die Prozesse, denen ein Arzneistoff nach Verabreichung im Körper unterliegt. Es ist aber auch, sowohl was seine mathematischen Grundlagen betrifft, als auch seine Möglichkeiten, die erhaltenen Ergebnisse zu verbessern, wesentlich komplexer als ein Non-Kompartiment-Modell.

In der vorliegenden Arbeit lag der Schwerpunkt darauf, ein besonders robustes Modell in Bezug auf die berechneten pharmakokinetischen Parameter zu erstellen und durch die unterschiedlichen Wichtungen die Anpassung zu verbessern. Die teilweise hohe Streuung der Plasmakonzentration von Capecitabin und die relativ große Fallzahl der Patienten führte dazu, die Kinetik mit den Mittelwertskurven, die zuvor aus jeder Gruppe ermittelt wurde, zu berechnen. Da die meisten pharmakokinetischen Parameter normalverteilt vorliegen, wurde das geometrische Mittel für die Berechnung herangezogen. Mit dem Nelder Mead Algorithmus wurde die entgültige Berechnung des 1CA-Modells durchgeführt. Um beurteilen zu können ob bzw. welche Wichtung zu einer Verbesserung beiträgt, müssen folgende Punkte miteinbezogen werden:

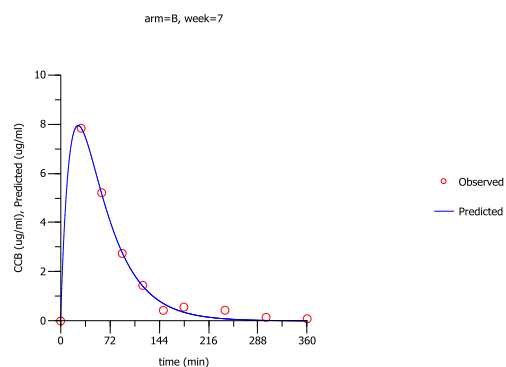
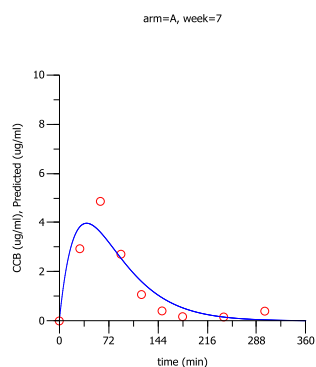
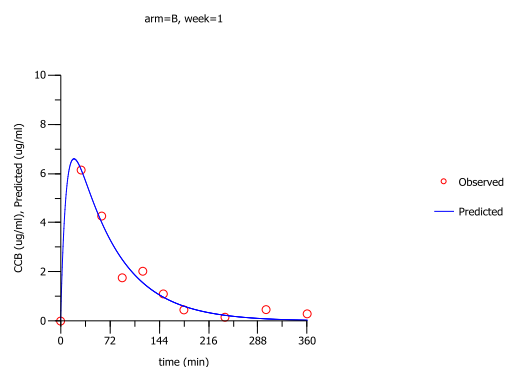
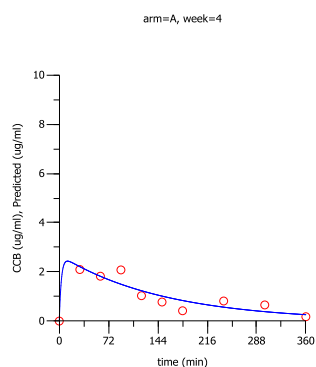
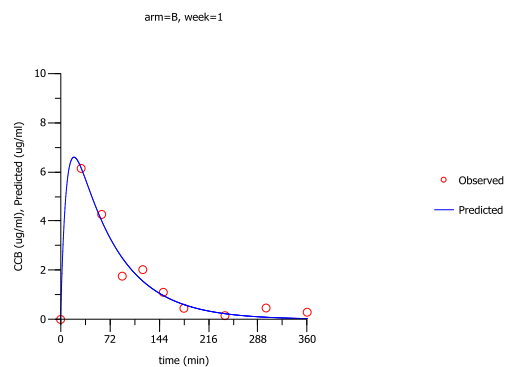
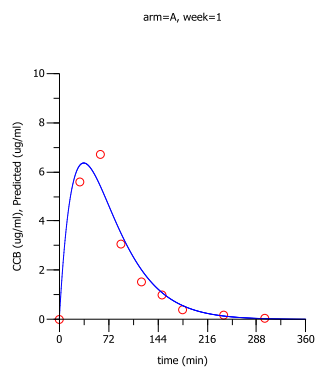
- Anpassung von observed und predicted Datenpunkten (Y_{observed} & $Y_{\text{predicted}}$ vs X)
- Divergenz der Datenpunkte von der 45% Gerade ($Y_{\text{predicted}}$ vs Y_{observed})
- Verteilung und Größe der Residuen (Y_{residual} vs $Y_{\text{predicted}}$)
- Anzahl der Vorzeichenwechsel (Y_{residual} vs X)

X steht hier für die Zeit, Y für die Konzentration.

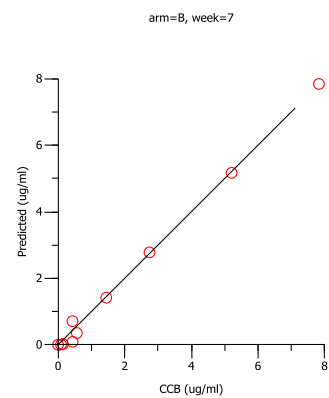
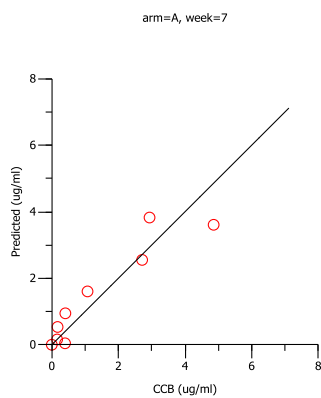
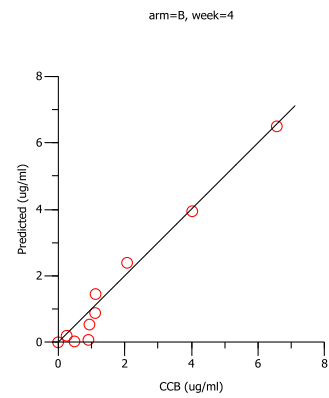
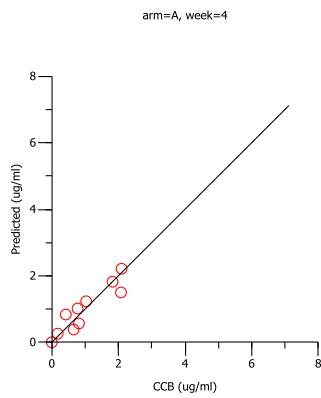
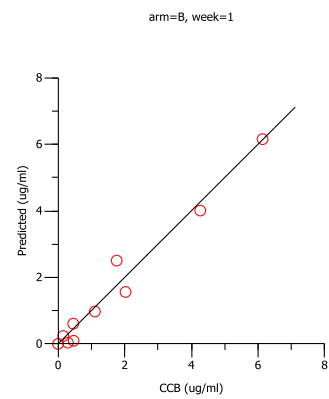
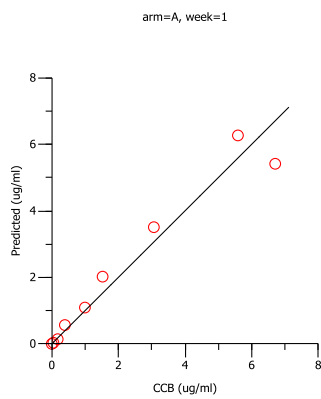
4.5.1 Diagnostische Plots der Berechnung des 1CA-Modells

a) Wichtung uniform

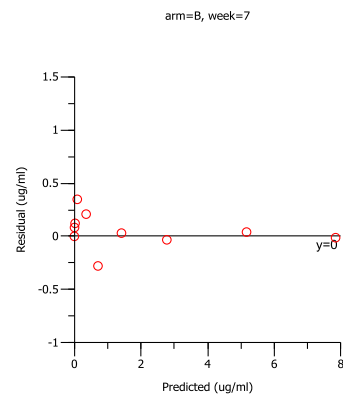
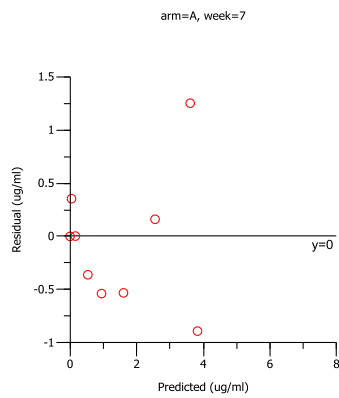
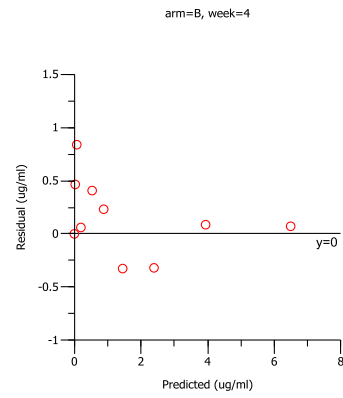
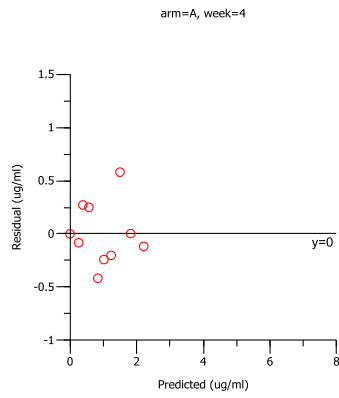
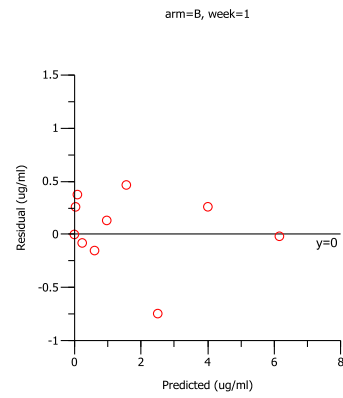
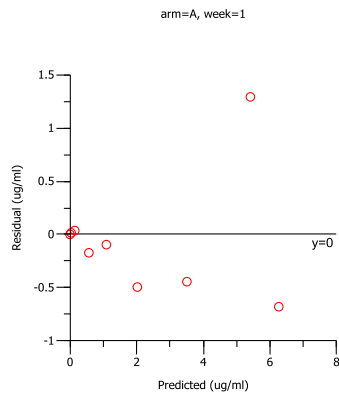
Y_{observed} and $Y_{\text{predicted}}$ vs X



$Y_{\text{predicted}}$ VS Y_{observed}



Y_{residual} VS $Y_{\text{predicted}}$



Y_{residual} vs X

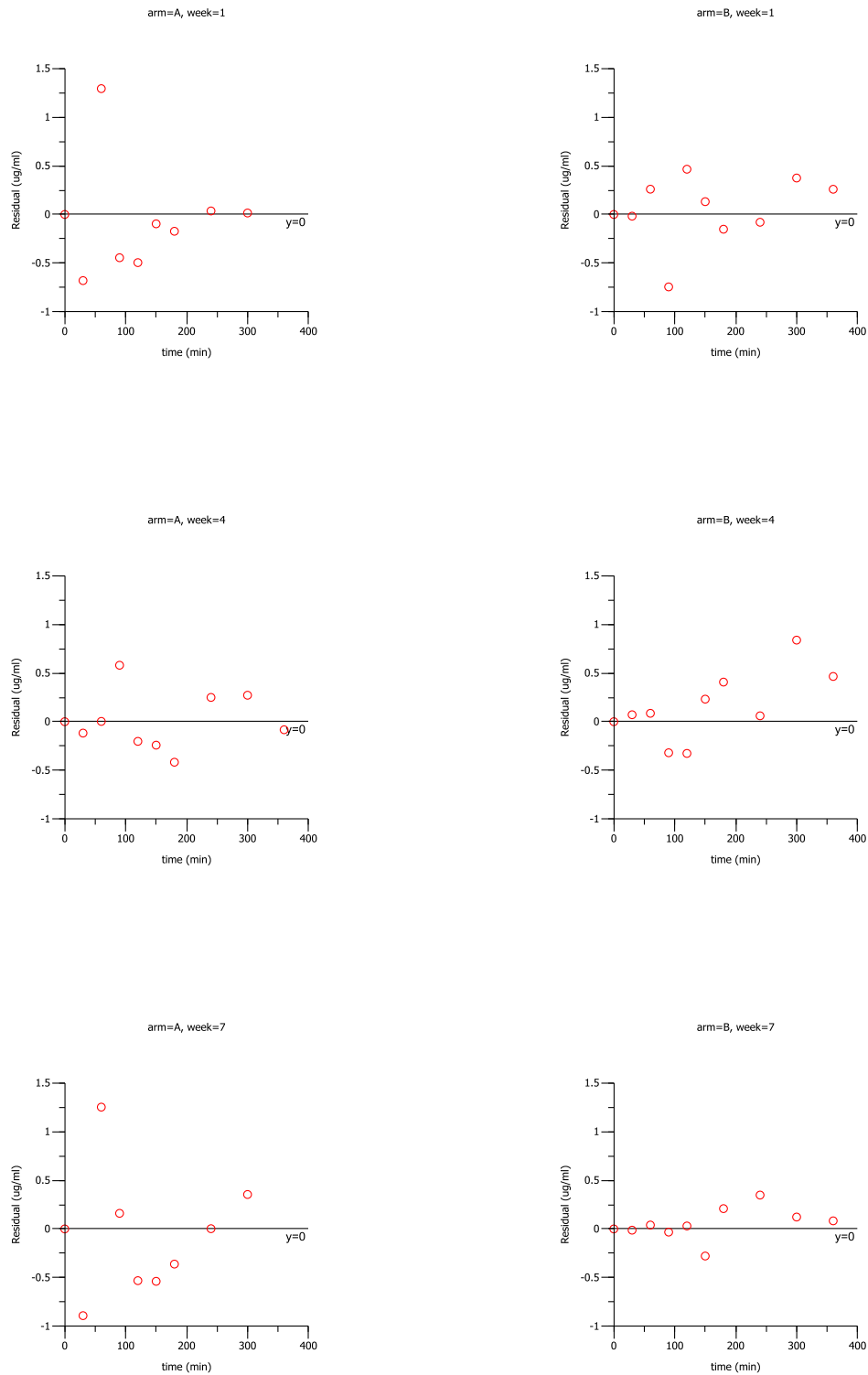
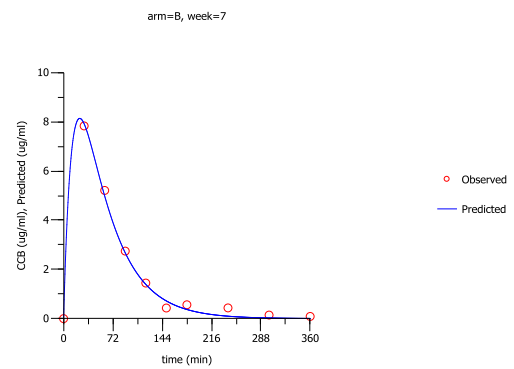
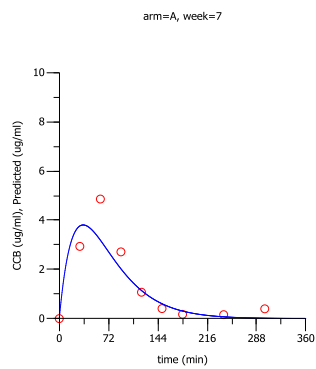
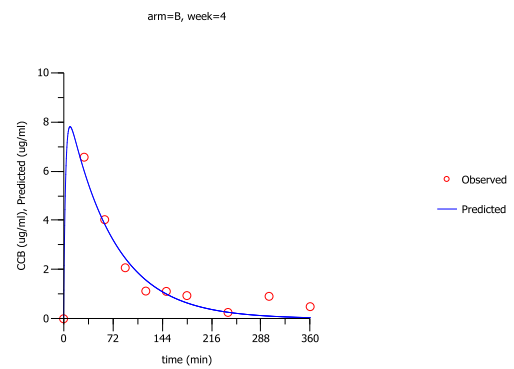
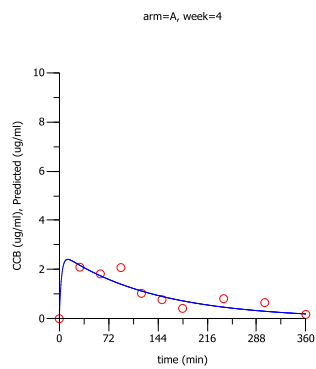
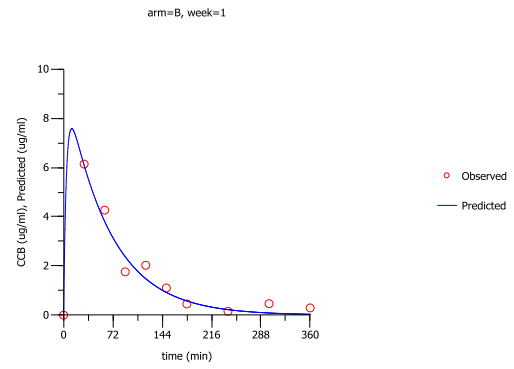
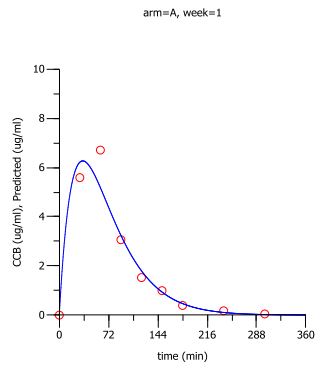


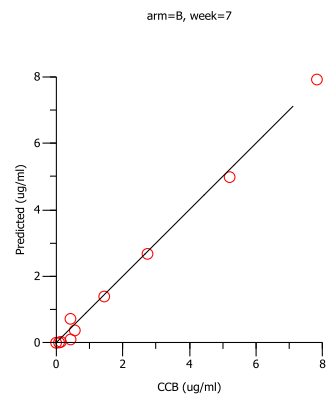
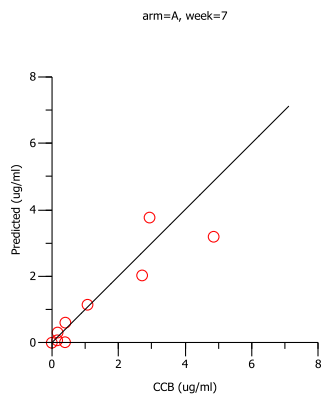
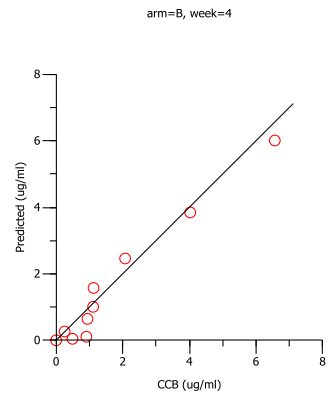
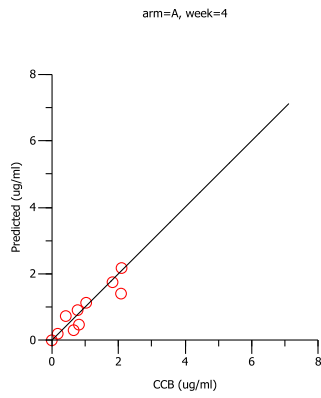
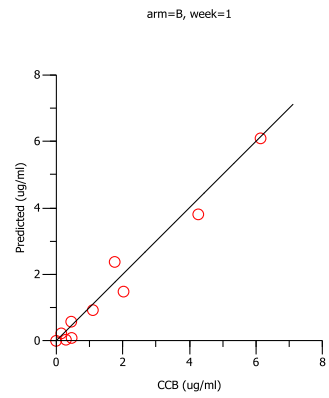
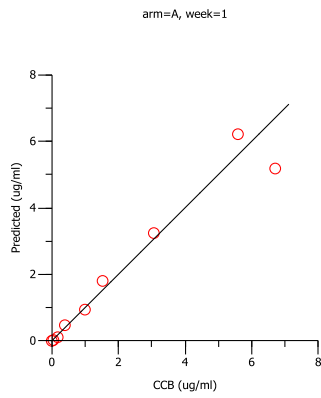
Abbildung 50: Graphische Darstellung der Wichtung uniform

b) Wichtung 1/Y

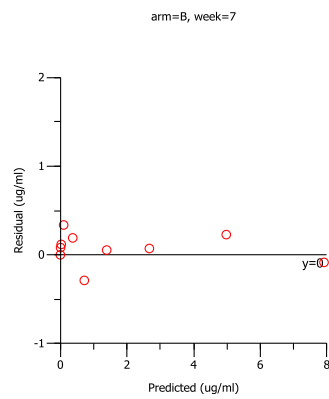
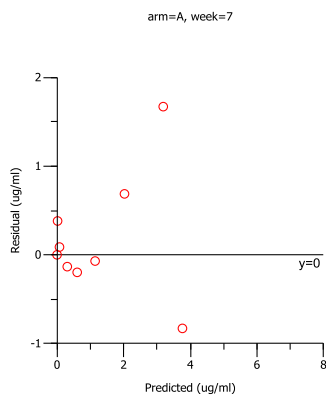
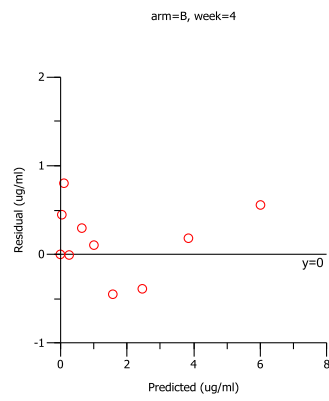
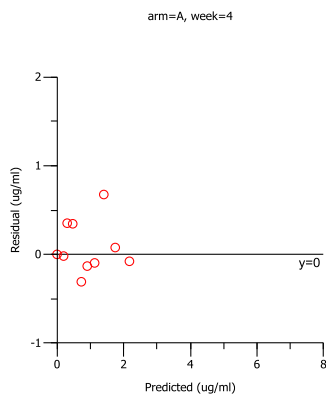
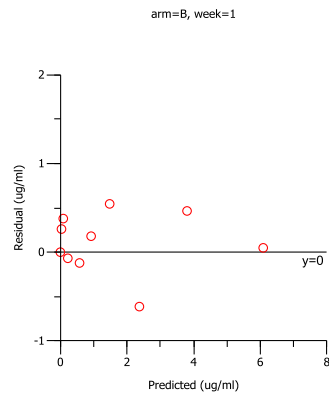
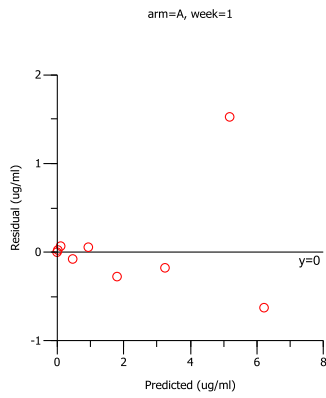
Y_{observed} and $Y_{\text{predicted}}$ vs X



$Y_{\text{predicted}}$ VS Y_{observed}



Y_{residual} vs $Y_{\text{predicted}}$



Y_{residual} vs X

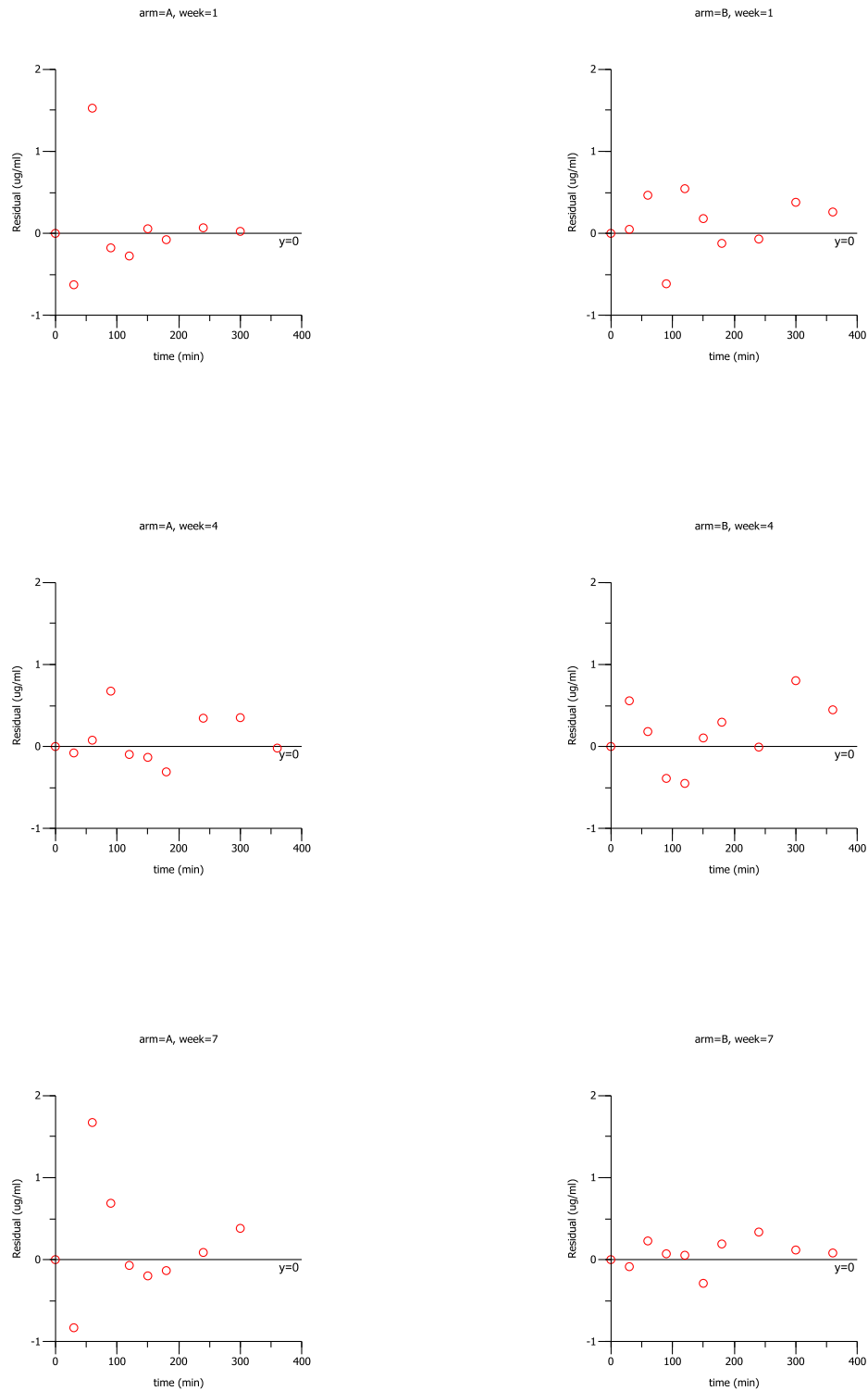
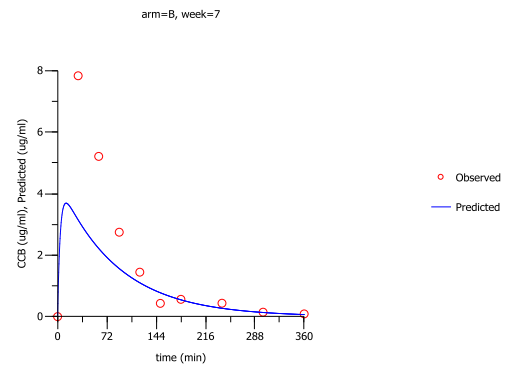
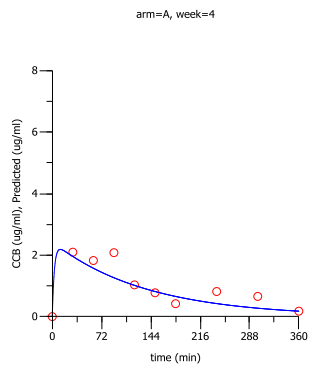
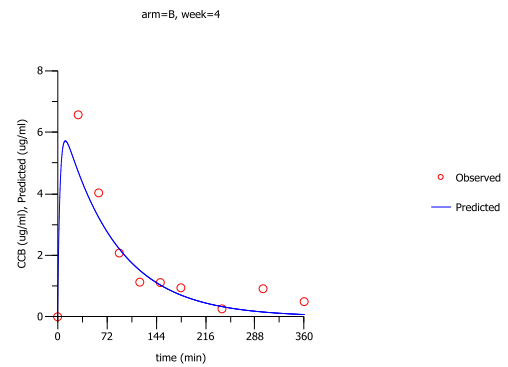
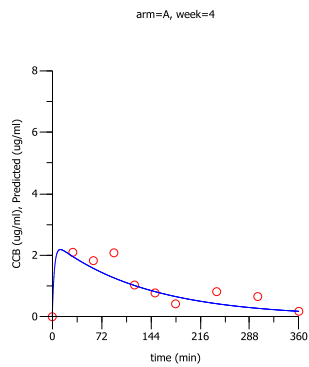
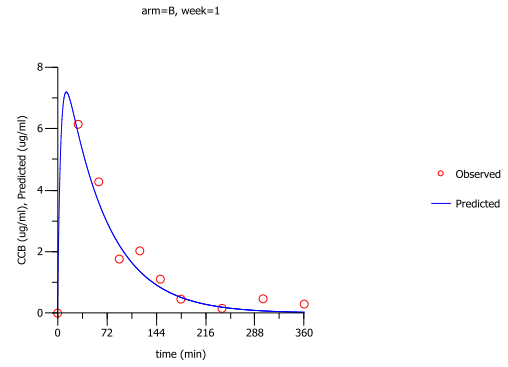
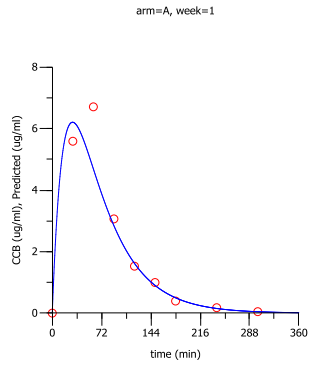


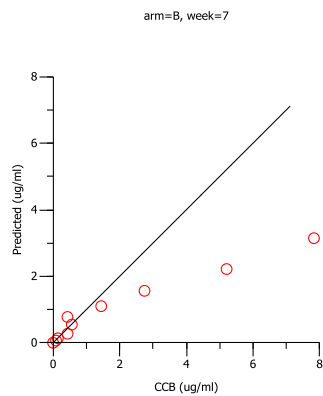
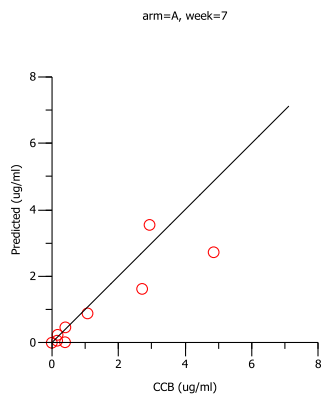
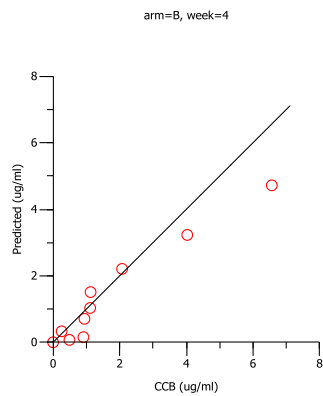
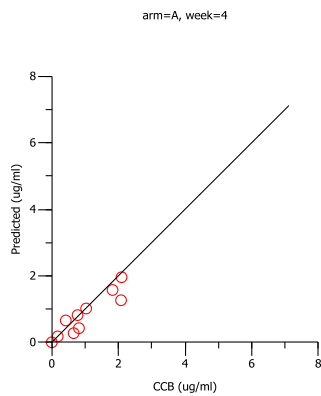
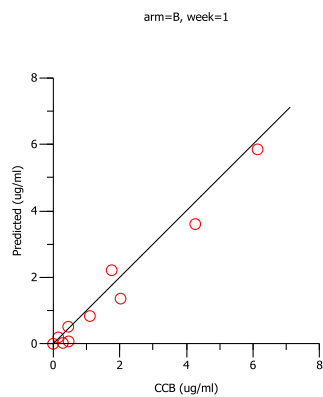
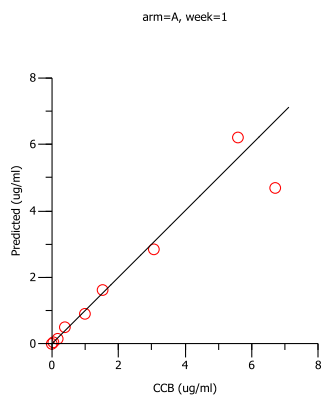
Abbildung 51: Graphische Darstellung der Wichtung $1/Y$

c) Wichtung $1/Y^2$

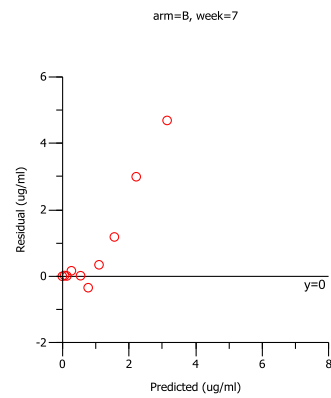
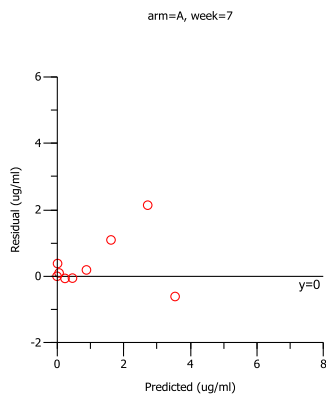
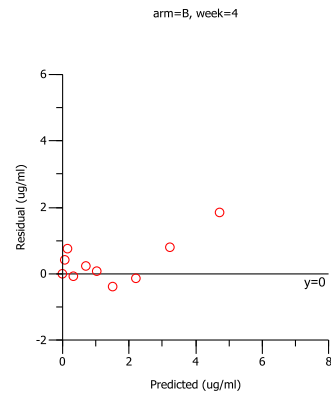
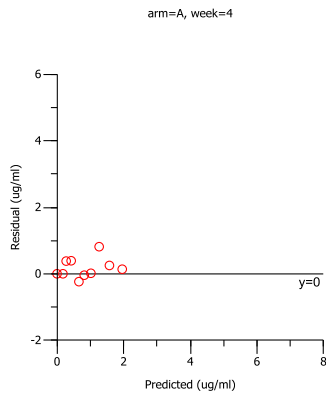
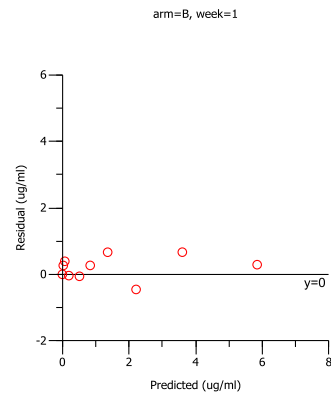
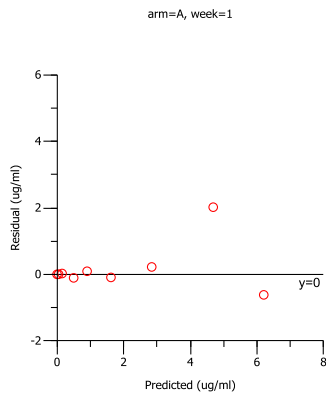
Y_{observed} and $Y_{\text{predicted}}$ vs X



$Y_{\text{predicted}}$ VS Y_{observed}



Y_{residual} vs $Y_{\text{predicted}}$



Y_{residual} vs X

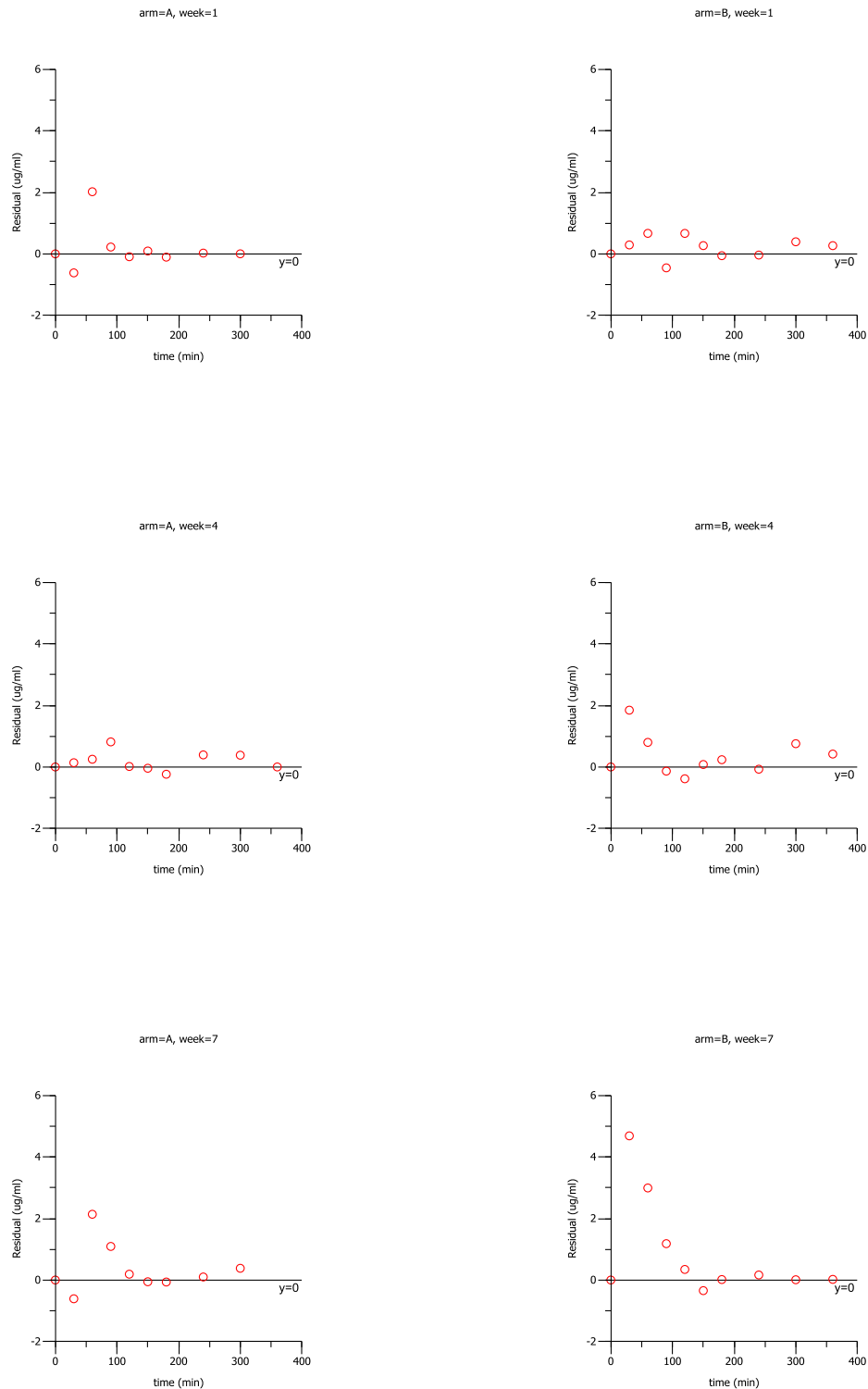
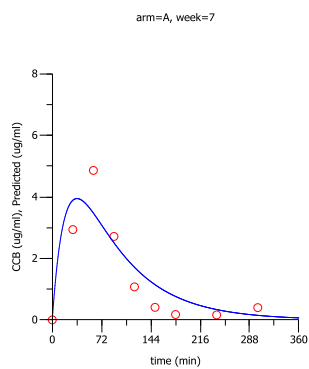
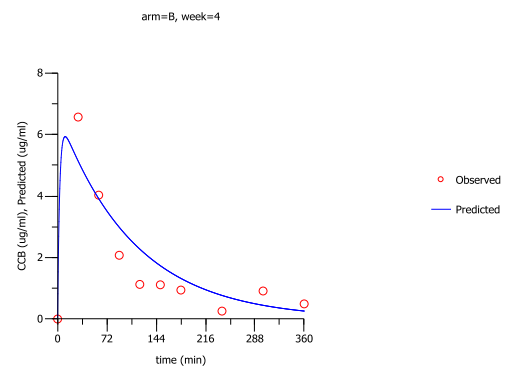
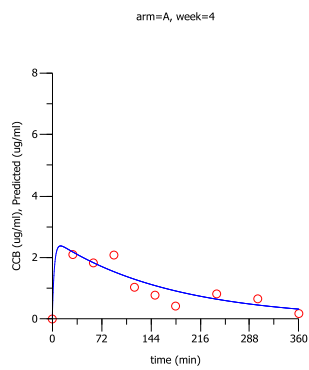
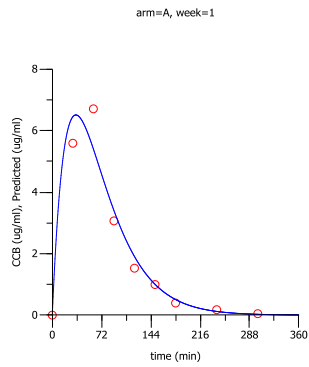


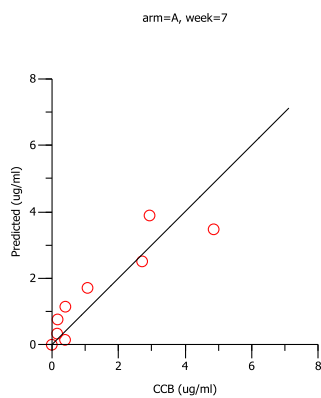
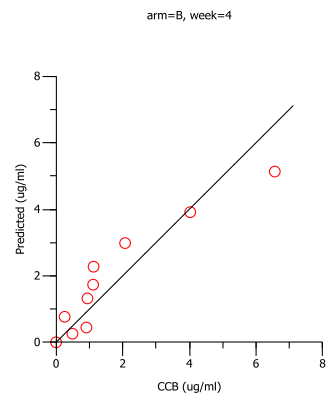
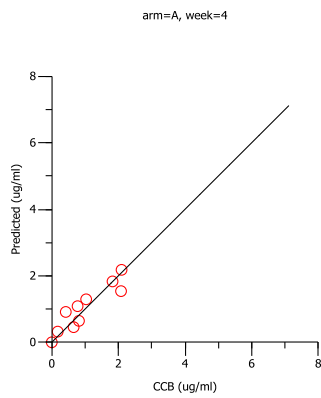
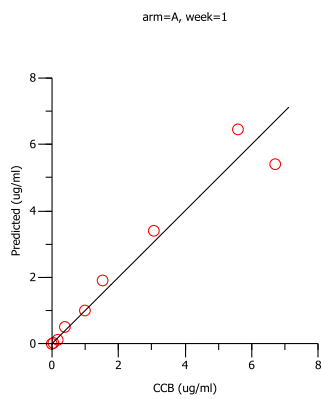
Abbildung 52: Graphische Darstellung der Wichtung $1/Y^2$

d) Wichtung 1/Yhat

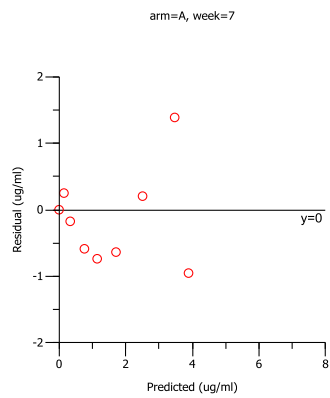
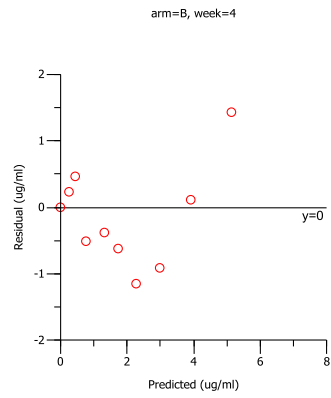
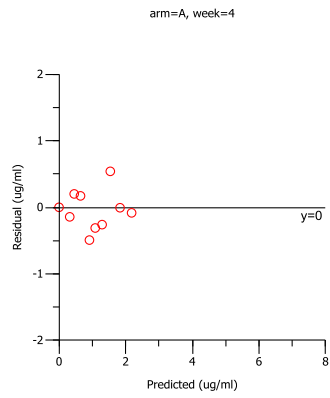
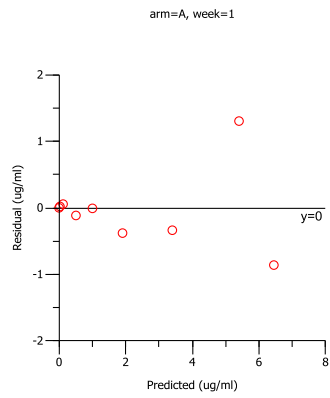
Y_{observed} and $Y_{\text{predicted}}$ vs X



$Y_{\text{predicted}}$ VS Y_{observed}



Y_{residual} vs $Y_{\text{predicted}}$



Y_{residual} vs X

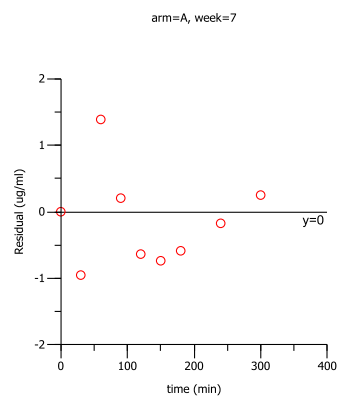
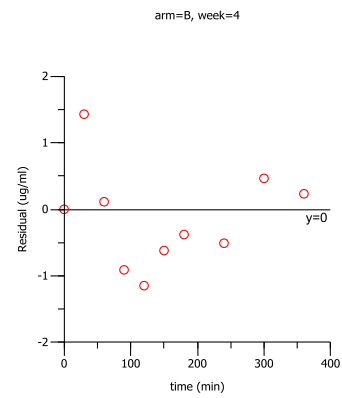
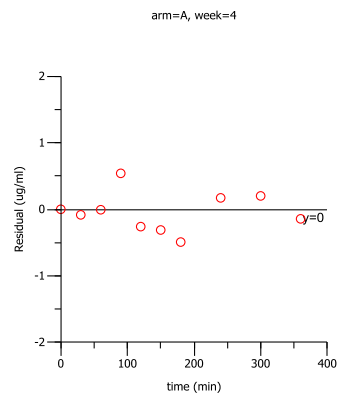
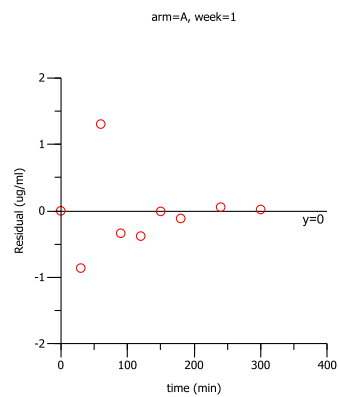
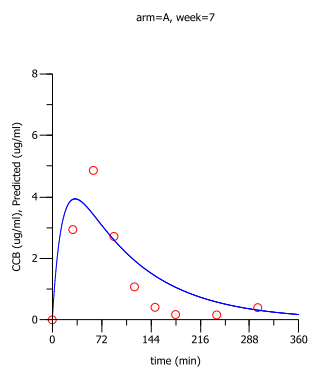
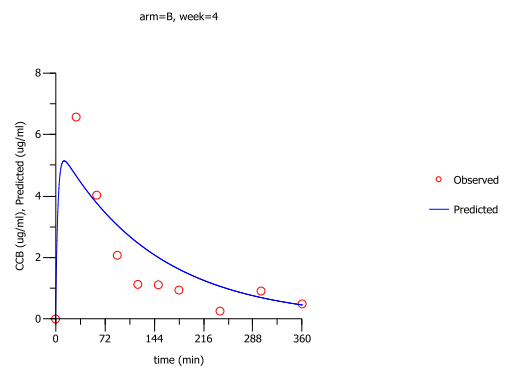
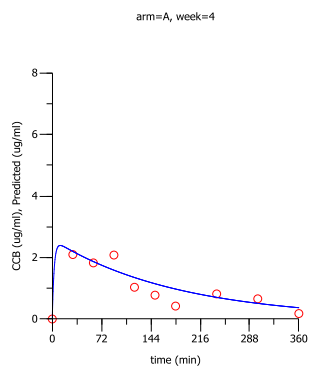
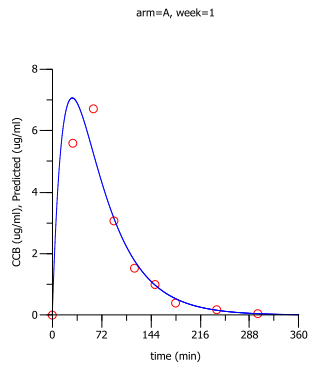


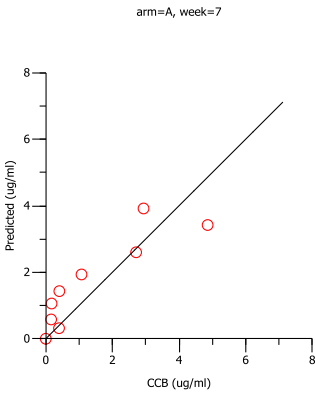
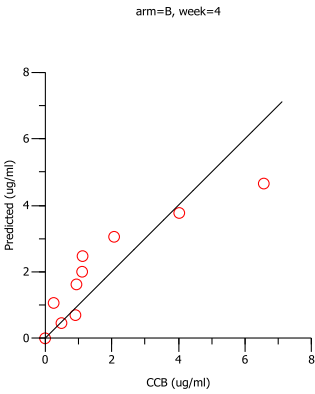
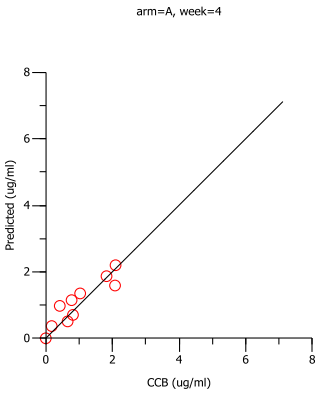
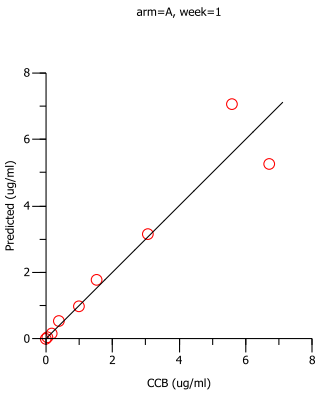
Abbildung 53: Graphische Darstellung der Wichtung $1/Y_{\text{hat}}$

e)...Wichtung $1/Y_{\text{hat}}^2$

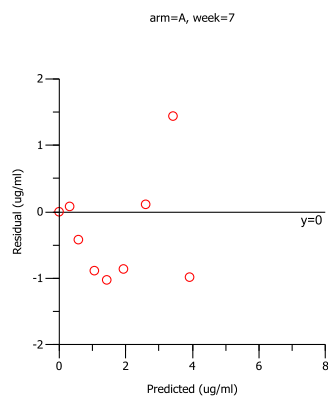
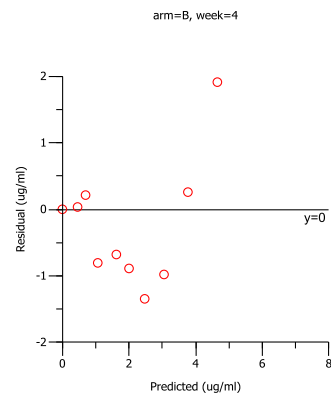
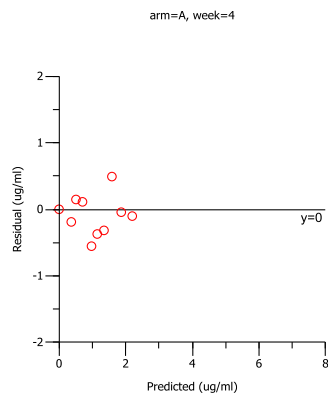
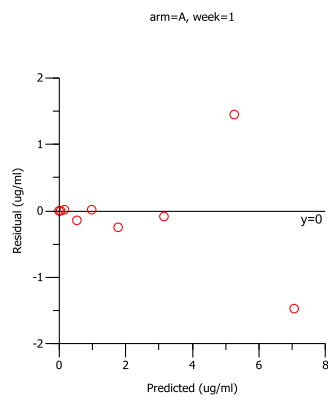
Y_{observed} and $Y_{\text{predicted}}$ vs X



$Y_{\text{predicted}}$ vs Y_{observed}



Y_{residual} vs $Y_{\text{predicted}}$



Y_{residual} vs X

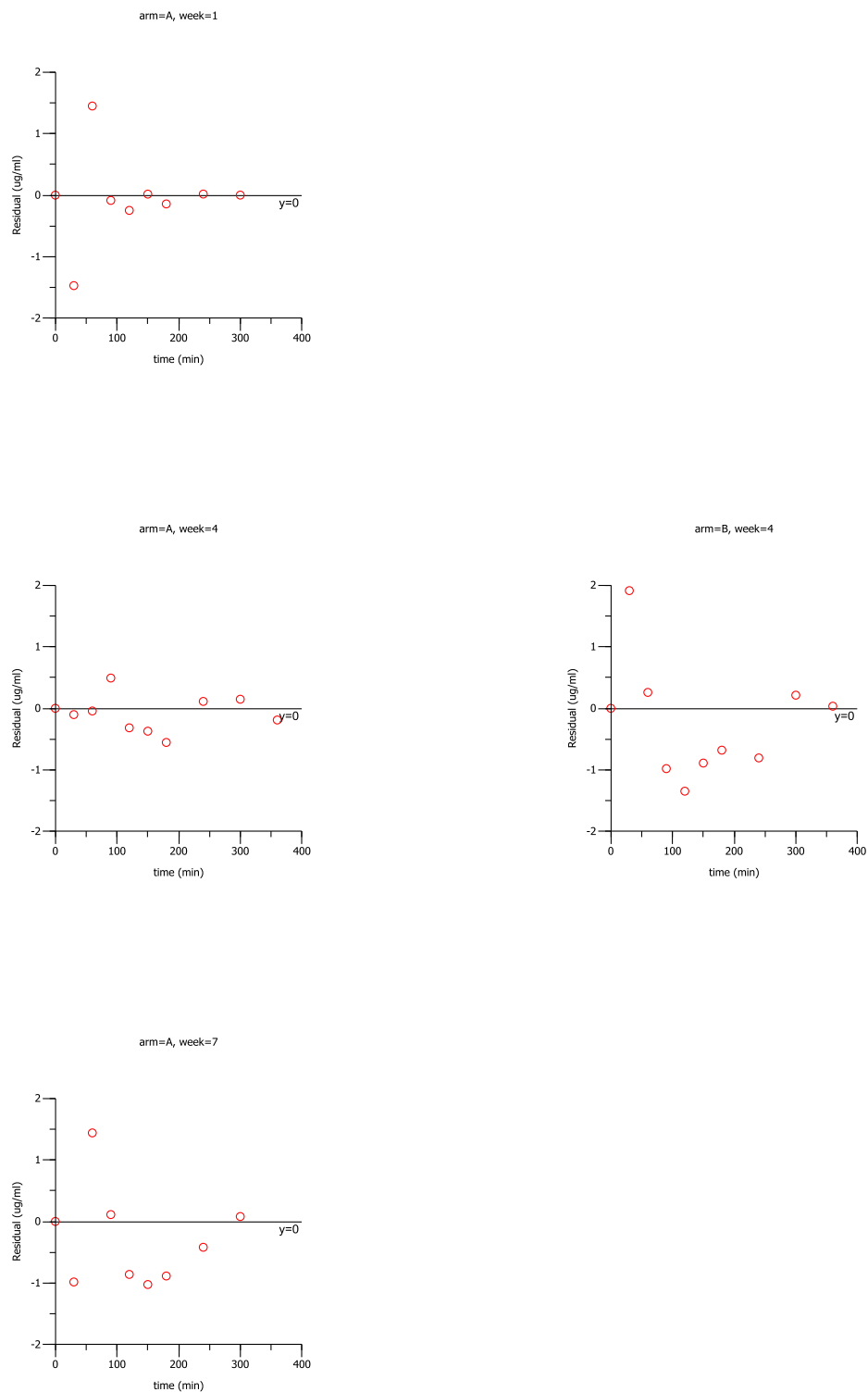


Abbildung 54: Graphische Darstellung der Wichtung 1/Yh

4.5.2 Auswirkung der Wichtung auf die berechneten Parameter

Tabelle 32: Vergleich der verschiedenen Wichtungen und die damit verbundene Veränderung der berechneten Parameter

	Parameter	Estimate	SE	Estimate	SE	Estimate	SE	Estimate	SE	Estimate	SE
		uniform		1/Y		1/Y ²		1/Yhat		1/Yhat ²	
Arm A Woche 1	AUC (min*ug/ml)	617.74	63.51	584.22	42.27	562.79	62.45	611.59	50.47	630.10	73.49
	t _{1/2in} (min)	24.65	1000.23	23.84	790.89	13.11	4.65	22.01	29.93	12.91	4.90
	t _{1/2el} (min)	24.89	1007.34	23.70	790.74	34.87	2.63	25.97	30.51	34.29	2.43
	CL_F (ml/min)	2969	306	3140	227	3259	362	2999	248	2911	340
	Tmax (min)	35.74	5.21	34.29	4.90	29.65	5.41	34.45	4.93	29.18	5.79
	Cmax (ug/ml)	6.36	0.51	6.27	0.61	6.21	1.12	6.51	0.74	7.06	1.39
	V_F (l)	106.64	4311.83	107.33	3586.93	163.94	22.56	112.35	130.34	144.02	19.31
Arm A Woche 4	AUC (min*ug/ml)	406.22	3149.57	362.65	2803.47	327.08	6115.62	439.50	5347.14	470.00	14570.47
	t _{1/2in} (min)	2.09	811.20	2.22	722.66	2.10	1748.04	2.03	1432.17	1.89	3915.25
	t _{1/2el} (min)	106.87	29.74	95.19	24.94	95.21	22.00	119.52	30.72	127.90	31.43
	CL_F (ml/min)	4515	35043	5058	39137	5608	104957	4173	50824	3902	121101
	Tmax (min)	12.10	3596.64	12.35	3038.21	11.81	7480.51	12.15	6611.57	11.67	18794.64
	Cmax (ug/ml)	2.4	75.3	2.4	71.7	2.2	159.6	2.4	119.7	2.4	317.4
	V_F (l)	696.14	5280.19	694.56	5266.60	770.30	14330.06	719.59	8664.07	720.10	22263
Arm A Woche 7	AUC (min*ug/ml)	430.66	76.09	361.14	56.33	314.20	104.55	472.15	96.67	547.11	156.61
	t _{1/2in} (min)	27.66	170407.7	24.12	1963.61	15.55	24.57	14.15	16.34	10.30	22.16
	t _{1/2el} (min)	27.66	170590.4	24.27	1968.18	30.48	21.87	50.61	24.46	69.06	25.32
	CL_F (ml/min)	4259.00	753.27	5078.84	792.99	5837.5	1944.28	3884.74	796.17	3352.5	960.64
	Tmax (min)	39.90	114.11	34.91	9.43	30.82	17.95	36.11	19.86	33.24	43.82
	Cmax (ug/ml)	3.97	0.52	3.81	0.77	3.55	1.72	3.94	1.12	3.93	2.24
	V_F (l)	169.96	1049210	177.85	14432.40	256.71	213.10	283.65	126.89	334.04	149.14

ERGEBNISSE

	Parameter	Estimate	SE	Estimate	SE	Estimate	SE	Estimate	SE	Estimate	SE
		uniform		1/Y		1/Y ²		1/Yhat		1/Yhat ²	
Arm A Woche 1	AUC (min*ug/ml)	569.37	70.27	581.50	1519.79	544.58	2202.90				
	t _{1/2in} (min)	43.98	8.06	2.83	112.97	3.13	168.84				
	t _{1/2el} (min)	5.81	6.31	44.08	8.27	42.71	9.04				
	CL_F (ml/min)	3434.27	424.28	3362.67	8797.42	3590.64	14539.14				
	Tmax (min)	19.55	13.01	11.97	336.65	12.72	478.30				
	Cmax (ug/ml)	6.59	1.44	7.58	59.10	7.19	84.18				
	V_F (l)	28.79	34.43	213.86	532.72	221.27	872.82				
Arm A Woche 4	AUC (min*ug/ml)	607.03	3441.57	603.97	19227.93	520.95	8751.18	724.00	13328.87	798.60	9532.72
	t _{1/2in} (min)	2.31	225.69	1.99	1425.43	2.41	885.91	2.08	1378.07	2.26	1158.97
	t _{1/2el} (min)	41.62	7.73	46.58	10.83	54.71	13.52	76.56	20.55	98.58	24.26
	CL_F (ml/min)	3221.24	18281.26	3237.57	103174.56	3753.51	63116.54	2700.81	49771.70	2448.52	29256.77
	Tmax (min)	10.21	710.11	9.47	4924.75	11.35	3031.12	11.11	5533.91	12.58	4904.13
	Cmax (ug/ml)	8.53	148.18	7.81	819.44	5.72	315.02	5.93	405.32	5.14	238.04
	V_F (l)	193.41	1068.67	217.58	6898.74	296.26	4949.46	298.30	5450.84	348.23	4121.37
Arm A Woche 7	AUC (min*ug/ml)	619.00	20.05	620.58	58.88	365.49	5095.75				
	t _{1/2in} (min)	11.40	2.41	9.54	5.99	2.66	796.23				
	t _{1/2el} (min)	29.79	3.67	31.45	6.17	59.39	12.47				
	CL_F (ml/min)	3158.93	102.40	3150.89	299.26	5350.00	74665.01				
	Tmax (min)	25.60	1.95	23.57	7.29	12.47	2708.78				
	Cmax (ug/ml)	7.94	0.25	8.14	1.38	3.69	167.85				
	V_F (l)	135.78	13.56	142.97	25.52	458.36	6371.12				

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit werden im Rahmen der CAPECET Phase III klinischen Prüfung der AGMT die Pharmakokinetik und der Metabolismus von Capecitabin alleine und wenn es gemeinsam mit Cetuximab und/oder Oxaliplatin verabreicht wird, untersucht.

Mehrere Studien manifestieren die Möglichkeit und die Wirksamkeit einer Therapie von Dickdarmkrebs mit der Dreifachkombination Capecitabin, Oxaliplatin und Cetuximab. Neuere Daten, die bei einer zusätzlichen Analyse der COIN Phase III Studie gewonnen wurden, zeigen jedoch, dass diese Kombinationstherapie keinen Nutzen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben hat. Dieses Ergebnis könnte aber durch sehr große Dosisunterschiede in den zwei Gruppen (XELOX bzw. FOLFOX plus Cetuximab und XELOX bzw. FOLFOX ohne Cetuximab) erklärt werden. [141, 142] Die Dosisabweichungen und dadurch entstandenen Behandlungsverspätungen, bedingt durch hohe Toxizität, könnten für die schlechteren Prognosen in der Gruppe mit Cetuximab ausschlaggebend sein. Zudem gab es bei den oben genannten Untersuchungen keine pharmakokinetischen Daten, die für die Klärung von Toxizität wesentlich entscheidend sein könnten.

Weiters ist zu beachten, dass Capecitabin ein Prodrug darstellt und erst im Organismus über eine dreistufige Enzymkaskade sequentiell zu dem wirksamen Metaboliten 5-Fluorouracil metabolisiert. Daher ist naheliegend, dass es sowohl durch die gemeinsame Gabe mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab und dem Platinderivat Oxaliplatin, als auch durch die hohe Anzahl an mitverabreichten Präparaten zur Verbesserung des schlechten Allgemeinzustandes mancher Studienteilnehmer, zu Interaktionen, Veränderungen im Metabolismus und damit einhergehend zu einem Verlust der Wirksamkeit kommen kann.

Neuere Studien zeigen außerdem, dass monoklonale Antikörper grundsätzlich einen Einfluss auf die Konzentrations-Zeit-Verläufe von Zytostatika und ihrer Metaboliten haben können, da es zu einer Degression der Plasmakonzentration um bis zu 35 % kommt. [118, 119, 120]

Im Mittelpunkt dieser Dissertation stehen daher folgende Aufgaben:

- Abklärung einer möglichen Modulation von Cetuximab auf die metabolische Aktivierung von Capecitabin

- Verifizierung einer möglichen Modulation von Cetuximab auf die metabolische Aktivierung von Capecitabin, wenn es begleitend mit Oxaliplatin verabreicht wird.

Um diese offenen Fragen zu beantworten, wurden die Plasmakonzentrationen der einzelnen Studienteilnehmer von Capecitabin und den Precursoren von 5-FU, 5'-DFCR und 5'-DFUR, quantifiziert und anschliessend pharmakokinetisch und statistisch ausgewertet.

Da sich die chemischen Eigenschaften des Prodrugs beachtlich von jenen seiner Metaboliten unterscheiden, wurden an unserem Department sowohl zwei separate Extraktionsverfahren, als auch zwei unterschiedliche reversed-phase HPLC Analysensysteme, die der Quantifizierung der einzelnen Komponenten im Plasma dienen, entwickelt. Diese validierten Methoden wurden bereits publiziert und bilden die Grundlage für die Quantifizierung des Prodrugs Capecitabin und seiner Metaboliten aus den Plasmaproben der Studienteilnehmer.[149, 150] Es bedarf selektiver und sensitiver Analysemethoden, die zuverlässige, präzise und reproduzierbare Messergebnisse liefern und gegebenenfalls niedrige Arzneistoffkonzentrationen bestimmen können, um korrekte Studienergebnisse zu garantieren. Um dies zu gewährleisten, wurden beide Analysemethoden zusätzlich auf der für diese Studie verwendeten HPLC-Anlage auf ihre Selektivität, Reproduzierbarkeit, Empfindlichkeit, Wiederfindung und Robustheit validiert. Nach Beendigung des Validierungsprozesses wurden die Plasmaproben der Studienteilnehmer analysiert und mit Hilfe der externen Standardmethode quantifiziert.

Es ist wichtig an dieser Stelle zu erwähnen, dass die Aufarbeitung der Plasmaproben, die zur Analyse der Metaboliten dienen, sobald als möglich erfolgen muss, da diese, auch wenn die Lagerung bei -80°C erfolgt, nur begrenzt stabil sind. Um verfälschte Plasmakonzentrationen zu vermeiden wurden die Proben immer innerhalb von 14 Tagen analysiert.

Bei dieser klinischen Untersuchung wurden 24 Patienten mit metastasierendem K-RAS wild-Typ Dickdarmkrebs rekrutiert und randomisiert in zwei Gruppen (Arm A und Arm B) eingeteilt. Jede Gruppe gliedert sich wiederum in 3 Zyklen zu jeweils 3 Wochen. In Tabelle 1 ist das genaue Studiendesign ersichtlich. Insgesamt wurden 2808 Konzentrations-Zeit-Kurven analytisch erfasst.

Die Patientencharakteristik aller Probanden ist in den Tabellen 8 und 9 beschrieben.

Bei einigen Studienteilnehmern ist der Normbereich einzelner Leberparameter stark überschritten (Tabelle 10) und belegt somit den schlechten Gesundheitszustand, bedingt durch das fortgeschrittene Krankheitsstadium.

Tabelle 11 listet die Plasmakonzentrationsrohdaten aller Patienten aus Arm A auf, Tabelle 12 die der Patienten aus Arm B. Aufgrund dieser erhaltenen Daten wurden die Konzentrations-Zeit-Kurven jedes Patienten graphisch in den Abbildungen 25 und 26 dargestellt. Hier fällt auf, dass es bei manchen Patienten, verglichen mit der Literatur ($C_{\max} = 3-7 \mu\text{g/ml}$), zu erhöhten $C_{\max}$ -Werten von CCB kommt. Abbildung 27 enthält alle Mittelwertskurven von CCB, getrennt nach Arm, Woche und Tag. Diese Graphiken veranschaulichen die teilweise hohen Werte und die starke Streuung der Plasmakonzentrationen von Capecitabin. Grund dafür könnte der schlechte Allgemeinzustand und die damit verbundene geringe Nahrungsaufnahme der betroffenen Personen sein. In mehreren klinischen Untersuchungen, die sich auf die Wechselwirkung mit Nahrung beziehen, wird gezeigt, wie wichtig die Gabe von Capecitabin 30 Minuten nach einer Mahlzeit ist. Die pharmakokinetischen Eigenschaften des Prodrugs werden durch die Einnahme mit Nahrung stark beeinflusst. Durch Nahrung sinkt die Resorptionsrate, die maximale Plasmakonzentration und folglich auch die Konzentrations-Zeit-Kurve werden verringert. Auf die Pharmakokinetik von 5'-DFCR und 5'-DFUR hat der Einnahmezeitpunkt hingegen nur noch minimale Auswirkungen. Durch die Verabreichung von CCB 30 Minuten nach einer Nahrungsaufnahme können zu hohe Plasmakonzentrationen und folglich entstehende Nebenwirkungen vermieden werden. [86, 87] An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass es sich bei den Teilnehmern dieser Studie um Patienten mit einem fortgeschrittenen, metastasierenden Dickdarmkrebskarzinom handelt, deren Gesundheitszustand und die Tatsache, dass sie noch eine hohe Anzahl an mitverabreichten Medikamenten erhalten, zu einer generellen verringerten Nahrungsaufnahme führen kann.

Im Allgemeinen herrscht im Patientenkollektiv eine hohe interindividuelle Streuung, die man auch an den Variationskoeffizienten der einzelnen Gruppen sehen kann. Die Tabellen 13 und 14 beinhalten die deskriptive Statistik der Patientenrohdaten (CV CCB $C_{\max}$ Arm A Tag 1/5= 109.00-184.15%; CV CCB $C_{\max}$ Arm B Tag 1/5= 89.51-134.54%; CV 5'-DFCR $C_{\max}$ Arm A Tag 1/5= 97.43-166.71%; CV 5'-DFCR $C_{\max}$ Arm B Tag 1/5= 51.24-90.93%; CV 5'-DFUR $C_{\max}$ Arm A Tag 1/5= 111.20-185.60%; CV 5'-DFUR $C_{\max}$ Arm B Tag 1/5= 65.58-98.77%)

Die bereits erwähnten hohen Plasmakonzentrationen von CCB und die starke Streuung dieser Daten ist auch in den Tabellen 13 und 14 ersichtlich. (Arm A: CCB Woche1 Tag1 $C_{\max} [\mu\text{g/ml}] = 25.07 \pm 8.237$; CCB Woche4 Tag1 $C_{\max} [\mu\text{g/ml}] = 16.03 \pm 4.923$; CCB Woche7 Tag1 $C_{\max} [\mu\text{g/ml}] = 43.42 \pm 14.92$; Arm B: CCB Woche1 Tag1 $C_{\max} [\mu\text{g/ml}] =$

49.86 ± 14.67 ; CCB Woche4 Tag1 $C_{\max}$ [$\mu\text{g/ml}$]= 25.00 ± 7.393 ; CCB Woche7 Tag1 $C_{\max}$ [$\mu\text{g/ml}$]= 43.17 ± 13.02)

Nach Beendigung der Probenanalytik und anschließender statistischer Auswertung dieser Rohdaten umfasst der nächste Teil der vorliegenden Arbeit die pharmakokinetische Berechnung. Diese Berechnungen sollen Aufschluss darüber geben, ob Cetuximab und/oder Oxaliplatin die Kinetik des Arzneistoffes und seiner Metaboliten so beeinflusst, dass es zu Veränderungen der wichtigsten pharmakokinetischen Parameter kommt. Nur wenn das verneint werden kann, kann die Sicherheit dieser Kombinationstherapie gewährleistet werden.

Als erstes wurden die Berechnungen mit einer Non-Kompartiment-Analyse durchgeführt. Hierbei handelt es sich um die einfachste mathematische Form, pharmakokinetische Kenngrößen zu berechnen. Diese Datenanalyse beschreibt die pharmakokinetischen Eigenschaften eines Arzneistoffes ohne Annahme von Kompartimenten. Da 5'-DFCR und 5'-DFUR erst im Organismus aus CCB biotransformiert werden, und daher keine genaue Dosis bekannt ist, konnte leider bei den pharmakokinetischen Berechnungen der Metaboliten kein Verteilungsvolumen und keine Clearance ermittelt werden.

In den Tabellen 15, 16 und 17 sind die pharmakokinetischen Berechnungen der Non-Kompartiment-Analyse der Plasmakonzentrationsrohdaten erhalten. Die deskriptive Statistik über die gewonnenen Daten befindet sich in den Tabellen 18, 19 und 20, getrennt nach CCB, 5'-DFCR und 5'-DFUR.

$T_{\max}$ von CCB liegt im Median am Tag 1 in allen Gruppen zwischen 30 und 60 Minuten (CV= 45.54 - 82.24%) und am Tag 5 zwischen 30 und 90 Minuten (CV= 46.84 - 60.76%). Die mediane Maximalkonzentration des Arzneistoffes variiert in den verschiedenen Gruppen am Tag 1 von 6.52 bis 10.52 $\mu\text{g/ml}$ (CV= 37.73 - 104.47%) und am Tag 5 von 6.10 bis 11.22 $\mu\text{g/ml}$ (CV= 51.98 - 98.85%). Verglichen mit der Literatur sind diese Werte etwas erhöht, dies kann aber durch die möglicherweise geringe Nahrungsaufnahme aufgrund des schlechten Gesundheitszustandes der Studienteilnehmer erklärt werden. Bei der AUC_{0-120} reichen die erhaltenen Werte am Tag 1 von 298.8 bis 492.4 $\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$ und am Tag 5 von 274.1 bis 516.4 $\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$. Die AUC_{last} -Werte von CCB liegen im Median zwischen 397.3 und 551.5 $\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$ (Tag 1) bzw. zwischen 274.1-528 $\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$ (Tag 5). Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2 \text{ el}}$) beträgt am Tag 1 zwischen 21 und 33 Minuten, auch das stimmt mit den Angaben der Literatur überein. Das mittlere Verteilungsvolumen misst zwischen 103.8 und 182.1 l und die Gesamtkörperclearance

beläuft sich zwischen 185.9 und 280.7 ml/h. Bei der mittleren Verweildauer kommt es zu Werten zwischen 62 und 76 Minuten.

Die pharmakokinetischen Berechnungen der Metabolitenrohdaten nach dem NCA Modell ergaben für $T_{\max}$ Werte zwischen 45 und 60 Minuten (5'-DFCR, Tag 1, CV= 32.09 - 66.19%) bzw. zwischen 30 und 90 Minuten (5'-DFCR, Tag 5, CV= 37.15 - 55.90%). Schaut man sich die gewonnenen Daten für 5'-DFCR genauer an, so liegt die mittlere Maximalkonzentration am Tag 1 zwischen 5.94 und 7.66 µg/ml (CV= 35.80 - 55.44%) und am Tag 5 zwischen 4.09 und 7.59 µg/ml (CV= 32.34 - 58.24%). Bei der AUC_{0-120} ergibt sich eine Bandbreite von 358.9 bis 483.8 min*µg/ml (Tag 1) und 246.2 bis 480.9 min*µg/ml (Tag 5). Ähnlich verhält es sich auch mit den Ergebnissen der AUC_{last} , die am Tag 1 von 492.8 bis 720.6 min*µg/ml und am Tag 5 von 246.2 bis 480.9 min*µg/ml reichen. Da sich die Blutabnahmezeitpunkte am Tag 5 nur bis zur Minute 120 erstrecken, ist hier die AUC_{last} und die AUC_{0-120} identisch. Bei der mittleren Verweildauer kommt es zu Werten zwischen 85 und 112 Minuten.

Der Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration von 5'-DFUR liegt im Median in allen Gruppen zwischen 60 und 105 Minuten (Tag 1, CV= 38.53 - 66.96%) und zwischen 30 bis 90 Minuten (Tag 5, CV= 29.60 - 51.44%). Der Metabolit 5'-DFUR besitzt am Tag 1 eine mittlerer maximale Plasmakonzentration von 6.09 bis 8.38 µg/ml (CV= 25.01 - 69.69) und am Tag 5 von 5.96 bis 8.93 µg/ml (CV= 30.77 - 86.23). Damit liegen die $C_{\max}$ -Werte von 5'-DFUR im Durchschnitt etwas höher als die $C_{\max}$ -Werte des Vorläufermetaboliten 5'-DFCR. Dies ist nicht nur aus klinischer sondern auch aus pharmakokinetischer Sicht positiv zu bewerten, da 5'-DFUR der unmittelbare Precursor des zytotoxisch wirksamen 5-FU darstellt und daher eine hohe Bildungsrate erstrebenswert ist. Die AUC_{0-120} -Werte spielen sich am Tag 1 zwischen 285.1 und 546.8 min*µg/ml und am Tag 5 zwischen 233 bis 625.1 min*µg/ml ab. Auch hier sind die AUC_{last} Daten von Tag 5 identisch mit jenen der AUC_{0-120} . Am Tag 1 liegt die AUC_{last} zwischen 570 und 702.3 min*µg/ml. Bei der mittleren Verweildauer kommt es zu Werten zwischen 86 und 120 Minuten.

Der nächste Teil der vorliegenden Dissertation beschäftigt sich mit der zentralen Rationale dieser klinischen Prüfung, dem statistischen Vergleich der gerade erläuterten pharmakokinetischen Daten. Dadurch wird überprüft, ob eine gemeinsame Therapie mit Capecitabin und Cetuximab bzw. die Dreierkombination von Capecitabin, Cetuximab und Oxaliplatin einen Einfluss auf die metabolische Aktivierung von Capecitabin besitzt. Wie bereits erwähnt, sind derartige Untersuchungen von sehr großem klinischem Interesse, da

jede Art der Wechselwirkung auf pharmakokinetischer Ebene zu unerwünschter Pharmakodynamik oder Nebenwirkungen des Zytostatikums führen kann.

Zuerst wurde untersucht, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 5 gibt. Wenn diese Fragestellung verneint werden konnte, wurden die Daten für die Berechnung von $C_{\max}$, AUC_{0-120} und die metabolische Aktivierung zusammengelegt und so ein größeres Datenkollektiv für diese Parameter geschaffen. An dieser Stelle ist es wichtig zu erwähnen, dass dieses Zusammenlegen der Daten aus statistischer Sicht nicht ganz korrekt ist. Aufgrund der vielen Untergruppen und dem damit verbundenen analytischen Aufwand ist die Fallzahl bei dieser Studie extrem gering gewählt, fasst man jedoch Tag 1 und Tag 5 zusammen, kann man diese Problematik etwas verbessern. Da die Auswertung der drei genannten Parameter von statistischer Überlegung an Tag 1 und Tag 5 separat vorgesehen ist, wurden natürlich auch diese Variante durchgeführt. Schaut man sich also nur Tag 1 an, ist es nicht weiter überraschend, dass gar keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden konnten, sicherlich auch bedingt durch die nun wieder vorliegende geringe Datenlage. Um den Rahmen dieser Arbeit aber nicht zu sprengen wird hier nur eine der beiden Varianten präsentiert.

Es wurden folgende Subsets der Studie verglichen:

Arm A w1d1/5 <> Arm B w1d1/5 w = Woche

Arm A w4d1/5 <> Arm B w4d1/5 d = Tag

Arm A w7d1/5 <> Arm B w7d1/5

Arm A w1d1/5 <> Arm A w4d1/5 <> Arm A w7d1/5

Arm B w1d1/5 <> Arm B w4d1/5 <> Arm B w7d1/5

Mögliche statistische Ausreißer wurden durch den Ausreißertest nach Grubbs oder graphisch durch einen Box-Whiskers-Plot identifiziert und gegebenenfalls von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen. Das Vorliegen einer Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test und dem D'Agostino-Pearson-Test überprüft und graphisch durch die Erstellung eines Histogramms unterstrichen. Der F-Test und der Bartlett-Test dienen zur Überprüfung der Unterschiede in den Varianzen. Je nach Verbindung, Verteilung und Varianz der Stichproben kam das passende statistische Testverfahren zur Anwendung, hauptsächlich waren das der t-Test, der Kruskal-Wallis-Test und die ANOVA

Varianzanalyse. Stellt man die maximale Plasmakonzentration der einzelnen Therapieschemata gegenüber, lässt sich bei CCB und 5'-DFCR bei keinem Gruppenvergleich ein statistisch signifikanter Unterschied erkennen. Bei 5'-DFUR kommt es lediglich bei dem Vergleich der Woche 1 mit Woche 4 und Woche 7 in Arm B zu einem signifikanten Ergebnis. Abbildung 37 verdeutlicht dieses Resultat, die mittlere maximale Plasmakonzentration ist bei der Kombinationstherapie von Capecitabin und Oxaliplatin (Woche 7) erhöht. In dem nächsten Kapitel wurde die Fläche unter der Kurve von der Dosisgabe bis zur Minute 120 (AUC_{0-120}) genauer betrachtet. Bei den AUC_{0-120} -Werte von CCB gibt es nur bei der Gegenüberstellung von Woche 4 Arm A (CCB + CTX) mit Arm B (CCB alleine) ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p=0.027$). Bei der Auswertung der AUC_{0-120} von 5'-DFCR muss sowohl bei dem Vergleich von Arm A Woche 4 (CCB + CTX) mit Arm B Woche 4 (CCB alleine), als auch von Arm A Woche 7 (CCB, CTX+ OxPt) mit Arm B Woche 7 (CCB+ OxPt), die Nullhypothese abgelehnt werden ($p=0.025$, $p=0.031$). Die Box-Whiskers-Plots in Abbildung 41 veranschaulichen dieses, durch einen t-Test erhaltene Ergebnis. Bei allen anderen Subsets der Studie kann man keine statistischen Unterschiede zwischen der Therapie mit Capecitabin alleine, der Kombination von Capecitabin und Cetuximab und der Dreierkombination von Capecitabin, Cetuximab und Oxaliplatin nachweisen. An dieser Stelle ist jedoch anzumerken, dass dieser Parameter für derartige pharmakokinetische Untersuchungen nicht repräsentativ ist. Der Vergleich der einzelnen Gruppen gegeneinander in Bezug auf die AUC_{last} lieferte keine signifikanten Unterschiede. Genau so verhält es sich auch mit der Clearance, dem Verteilungsvolumen und der mittleren Verweildauer. Je nach Verteilung, und Varianz wurde der entsprechende statistische Test durchgeführt und bei jedem von diesen konnte die Nullhypothese angenommen werden.

Ein Teil dieser Arbeit widmet sich der „apparent formation rate“. Für die am Metabolismus von CCB beteiligten Enzyme Carboxylesterase (hCES) und Cytidineaminase (CytDA) kann eine scheinbare Aktivität errechnet werden. Dabei wird die AUC des vom Enzym gebildeten Produktes durch die des Precursors dividiert und man erhält eine dimensionslose Zahl R, die ausdrückt, wieviel wirksames Prinzip entsteht. Je höher dieser R-Wert ist, desto höher ist die Aktivität des Enzyms. Im Zuge dieser Arbeit wurde zuerst dieser Bildungskoeffizient R (R_{hCES} und R_{CytDA}) für beide Enzyme berechnet und anschließend statistisch getestet, ob eine gemeinsame Medikation von Capecitabin und Cetuximab bzw. von Capecitabin, Cetuximab und Oxaliplatin einen Einfluss auf die scheinbare Enzymaktivität besitzt. Da eine verminderte hCES und CytDA zu einer

ebenfalls geringeren Bildung der Metaboliten 5'-DFCR und 5'-DFUR führen würde, und dies dann wiederum mit einer geringeren Bildung des zytotoxischen 5-FU einhergehen würde, wäre dies eine denkbar ungünstige Entwicklung.

Da bei dieser Studie den Teilnehmern am Tag 5 nur Plasmaproben bis Minute 120 abgenommen wurde, haben wir für die Berechnung die AUC_{0-120} verwendet, um Tag 1 mit Tag 5 vergleichen zu können. Wie bereits bei dem statistischen Vergleich der pharmakokinetischen Daten wurden auch hier mögliche Ausreißer mittels Grubbs-Test und durch einen Box-Whiskers-Plot identifiziert und dementsprechend von der Datenanalyse ausgeschlossen.

Abbildung 30 verdeutlicht, dass weder die gemeinsame Gabe von Capecitabin und Cetuximab, noch die Dreifachkombination von Capecitabin, Cetuximab und Oxaliplatin einen Einfluss auf die Aktivität von hCE hat. Bei der CytDA verhält es sich etwas anders. Hier konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 5 in Arm B Woche 1 nachgewiesen werden. Die Enzymaktivität ist am Tag 5 geringfügig erhöht, da es aber in keiner anderen Gruppe zwischen Tag 1 und Tag 5 ein signifikantes Ergebnis gab, deutet alles darauf hin, dass dieses Resultat durch die geringe Datenmenge zustande kommt. Zusätzlich muss bei der Varianzanalyse von R_{CytDA} im Arm A die Nullhypothese abgelehnt werden ($p=0.038$). Die Abbildung 33 zeigt hier sehr deutlich, dass dieses Ergebnis wegen dem Anstieg des Bildungskoeffizienten R_{CytDA} in Woche 7 zustande kommt. Da diese erhöhte CytDA bei der Therapie mit Capecitabin, Cetuximab und Oxaliplatin mit einer ebenfalls erhöhten Bildung von 5'-DFUR einhergeht, ist dieses Ergebnis jedoch durchaus wünschenswert. Bei allen anderen Gruppen wurden keine Unterschiede in Bezug auf die scheinbare Aktivität nachgewiesen.

Zusätzlich zu der bereits beschriebenen Non-Kompartiment-Analyse wurden die pharmakokinetischen Kenngrößen auch mit dem Ein-Kompartiment-Modell berechnet. Dieses Modell simuliert die Prozesse, die ein Arzneistoff nach Applikation im Organismus durchläuft, wesentlich genauer, es ist jedoch auch, sowohl was seine mathematische Grundlage betrifft, als auch seine Anwendung, deutlich vielschichtiger als ein Non-Kompartiment-Modell. Die Berechnung von CCB nach einem Zwei-Kompartiment-Modell ist aufgrund der logarithmischen Darstellung der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven nicht anwendbar. Ziel war es ein besonders robustes 1 CA Modell in Bezug auf die berechneten Parameter zu erstellen und durch Wichtung die Anpassung zu verbessern. Zunächst wurde aus den normalverteilten Daten das geometrische Mittel berechnet. Danach wurden aus dem Datensatz für die Kinetik Mittelwertskurven von Capecitabin erstellt, mit dem Nelder

Mead Algorithmus wurde schließlich die Berechnung des 1CA-Modells durchgeführt. Um abschätzen zu können ob bzw welche Wichtung zu einer Verbesserung beträgt, müssen nachstehende Punkte berücksichtigt werden, wobei X für die Zeit und Y für die Konzentration steht:

- Anpassung von observed und predicted Datenpunkten (Y_{observed} & $Y_{\text{predicted}}$ vs X)
- Divergenz der Datenpunkte von der 45 % Gerade ($Y_{\text{predicted}}$ vs Y_{observed})
- Verteilung und Größe der Residuen (Y_{residual} vs $Y_{\text{predicted}}$)
- Anzahl der Vorzeichenwechsel (Y_{residual} vs X)

Zusätzlich sollten die berechneten pharmakokinetischen Parameter ein möglichst geringes Konfidenzintervall und einen möglichst geringen Standardfehler aufweisen. Ausgehend von diesen Kriterien liefert in Arm A die 1/Y und in Arm B die uniforme Wichtung die genauesten Werte.

	Woche	Cmax [$\mu\text{g/ml}$]		AUC [$\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$]		Vz [l]		HL λ_z [min]	t1/2in [min]	t1/2el [min]
		NCA	1CA	NCA	1CA	NCA	1CA	NCA	1CA	1CA
Arm A	1	10.26	6.27	547	584	104	107	21	24	24
	4	9.45	2.4	516	362	122	694	20	3	95
	7	6.52	3.81	479	361	182	178	26	24	24
Arm B	1	8.3	6.59	397	569	115	29	26	44	6
	4	10.52	8.53	551	607	106	193	24	2	42
	7	9.05	7.94	512	619	176	135	33	11	30

Bei dem Vergleich der NCA-Daten mit den Daten des 1CA-Modells ergaben sich für die AUC und das Verteilungsvolumen, mit Ausnahme der Woche 4 in Arm A, durchwegs ähnliche Werte. Auch die Eliminationshalbwertszeiten sind annähernd miteinander zu vergleichen, Arm A Woche 4 stellt aber auch hier wieder eine Ausnahme dar. Die maximale Plasmakonzentration ist hingegen in allen Wochen im 1CA-Modell niedriger als nach der „Kompartiment-freien“ Berechnungsmethode, die eigentlich nur Cmax abliest, während bei 1CA modelling eine Integration der Plasmakonzentrations-Zeit-Daten durchgeführt wird. Hier ist meistens die Wichtung essentiell, wie in der vorliegenden Arbeit auch bewiesen werden konnte.

6 Conclusio

In der vorliegenden Arbeit wurde eine mögliche Modulation von Cetuximab auf die metabolische Aktivierung von Capecitabin, auch wenn es begleitend mit Oxaliplatin verabreicht wird, erfolgreich untersucht.

Unabhängig von der Verabreichung mit bzw. ohne Cetuximab und Oxaliplatin wird Capecitabin ausreichend in 5'-DFUR biotransformiert. Der statistische Vergleich der einzelnen Gruppen zeigt, dass eine Therapie mit Capecitabin, Cetuximab und Oxaliplatin aus pharmakokinetischer Sicht als sicher und effizient bewertet werden kann. Bis auf wenige geringe Unterschiede, die sich aufgrund der niedrigen Fallzahl der Patienten und der hohen Streuung der Plasmakonzentrationen erklären lassen, konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den einzelnen Gruppen gefunden werden. Somit gibt es keine Hinweise, dass Cetuximab oder Oxaliplatin einen Einfluss auf die Plasmakonzentration und metabolische Aktivierung von Capecitabin besitzen.

7 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Plasmakonzentration und der metabolischen Aktivierung des Prodrugs Capecitabin, wenn es alleine verabreicht wird, in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab, oder in der Dreifachkombination mit Cetuximab und dem Platinderivat Oxaliplatin. Zu dieser Kombinationstherapie gab es bis jetzt noch keine pharmakokinetischen Daten, die jedoch für eine Klärung der Toxizität entscheidend sein könnten. Deswegen wurde durch die CAPECET Studie der Arbeitsgemeinschaft medikamentöser Tumorthérapie die Pharmakokinetik und der Metabolismus von Capecitabin, wenn es gemeinsam mit Cetuximab und/ oder Oxaliplatin verabreicht wird, untersucht. Dafür wurden 24 Patienten mit metastasierendem K-RAS wild-Typ Dickdarmkrebs rekrutiert und randomisiert in zwei Gruppen geteilt (Arm A und Arm B). Jede Gruppe gliederte sich wiederum in 3 Zyklen zu jeweils 3 Wochen. Capecitabin ist ein Prodrug und wird erst im Organismus über eine dreistufige Enzymkaskade sequentiell in den wirksamen Metabolit 5-FU biotransformiert. Die Plasmakonzentrationen der Studienteilnehmer von Capecitabin und den Vorläuferverbindungen von 5-FU, 5'-DFCR und 5'-DFUR wurden getrennt quantifiziert und im Anschluss pharmakokinetisch und statistisch ausgewertet.

Der statistische Vergleich der einzelnen Gruppen zeigt, dass eine Therapie mit Capecitabin, Cetuximab und Oxaliplatin aus pharmakokinetischer Sicht als sicher und effizient bewertet werden kann. Bis auf wenige geringe Unterschiede bei manchen untersuchten Parametern (C_{max} , AUC_{0-120}), die sich aufgrund der geringen Fallzahl der Patienten und der hohen Streuung der Plasmakonzentrationen erklären lassen, konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen gefunden werden. Somit gibt es keine Hinweise, dass Cetuximab oder Oxaliplatin einen Einfluss auf die Plasmakonzentration und metabolische Aktivierung von Capecitabin besitzen.

Derartige pharmakokinetische Untersuchungen sind für eine erfolgreiche und sichere Chemotherapie, vor allem nach peroraler Gabe, sehr wichtig, da man toxisch hohe oder subtherapeutische Konzentrationen des Arzneistoffes im Blut rasch nachweisen und adäquate Maßnahmen über Optimierung der Dosierung setzen kann.

8 Abstract

The presented thesis focuses on the pharmacokinetics and metabolic activation of the prodrug Capecitabine in three situations: when it is administered alone, in combination with the monoclonal antibody Cetuximab and in the triple-combination with Cetuximab and the platinum derivate Oxaliplatin. At this point there are no pharmacokinetic data of this triple-combination, which could be relevant for the review of the toxicity. As a result this CAPECET study from the Austrian Society of Applied Pharmacokinetics analyses the pharmacokinetics and the metabolism of Capecitabine, co-administered with Cetuximab and/or Oxaliplatin.

24 patients with histologically confirmed KRAS wild type colorectal cancer were screened for this study and divided into two groups (Arm A and Arm B). Each group consisted of 3 cycles with each cycle lasting 3 weeks. The prodrug Capecitabine was absorbed through the gastrointestinal wall as an intact molecule and then rapidly metabolized to 5-FU via a three-step enzymatic cascade. The collected patient's plasma samples were analyzed to quantify Capecitabine and its two metabolites 5'-DFCR and 5'-DFUR and afterwards pharmacokinetic parameters and the statistics were calculated.

The statistical comparisons of the groups demonstrate that from a pharmacokinetic point of view co-administration of Cetuximab and Oxaliplatin to Capecitabine seems to be a safe and efficient regimen. Except for some minor differences in the comparison of C_{max} and AUC_{0-120} , which can be explained by the small amount of cases and the wide dispersion, no statistically significant differences occur between the groups. Consequently, there are no signs that Cetuximab or Oxaliplatin have influence on the plasma concentration and metabolic activation of Capecitabine.

Such pharmacokinetic analyses are essential for an efficient chemotherapy, especially when the drug is administered orally, as toxic or subtherapeutic concentrations of the drug can be quickly verified and measures can be adopted.

9 Abkürzungsverzeichnis

1CA	Ein-Kompartiment-Modell
5'-DFCR	5'-Desoxy-5-fluorocytidin
5'-DFUR	5'-Desoxy-5fluorouridin
5-FU	5 Fluorouracil
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ANOVA	Analysis of variance
AP	Alkalischen Phosphatase
Aqua bidest.	Aqua bidestillata
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve
AUC ₀₋₁₂₀	Area under the curve von Minute 0-120
CCB	Capecitabine
Cl _{tot}	Gesamtkörperclearance
C _{max}	maximalePlasmakonzentration
CPT-11	Irinotecan
CTX	Cetuximab
CV	Variationskoeffizient
CytDA	Cytidindesaminase
d1/d5	Tag 1/ Tag 5
DACH	1,2-Diaminocyclohexan
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase

EGFR	Epidermal growth factor receptor
FA	Folinsäure
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
FBAL	α -Fluoro- β -alanin
FdUMP	5-Fluordesoxyuridin-monophosphat
FdUTP	5-Fluordesoxyuridin-trisphosphat
FUH2	5,6-Dihydro-5-Fluorouracil
FUPA	5-Fluoroureidopropionsäure
hCES	humane Carboxylesterase
HNPCC	Hereditary nonpolyposis colon cancer
HPLC	High performance liquid chromatography
KRAS	Kirsten rat sarcoma
LOQ	Quantifizierungsgrenze
MeOH	Methanol
min	Minute
MRT	Mittlere Verweildauer
n.b.	nicht berechnet
NCA	Non-Kompartiment-Analyse
NSAIDs	Nichtsteroidale Antirheumata
OxPt	Oxaliplatin

Pat.	Patient
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler
SPE	Festphasenextraktion
ThyPase	Thymin-Phosphorylase
T _{max}	Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
TNM	T=Tumorgröße, N=Lymphknoten, M= Metastasen
V _z	Verteilungsvolumen
w1/ w4/ w7	Woche 1/ Woche 4/ Woche 7

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studiendesign	25
Tabelle 2: Blutabnahmezeitpunkte	26
Tabelle 3: Daten des HPLC-Systems	30
Tabelle 4: Materialien und Geräte	31
Tabelle 5: Verwendete Reagentien und Chemikalien	31
Tabelle 6: Statistische Parameter der Eichgerade von CCB.....	35
Tabelle 7: Statistische Parameter der Eichgerade von 5'-DFCR und 5'-DFUR	37
Tabelle 8: Patientencharakteristik Arm A	51
Tabelle 9: Patientencharakteristik Arm B	51
Tabelle 10: Laborparameter aller Patienten.....	52
Tabelle 11: Plasmakonzentrationsrohdaten Arm A.....	53
Tabelle 12: Plasmakonzentrationsrohdaten Arm B.....	65
Tabelle 13: Deskriptive Statistik der Patientenrohdaten Arm A	110
Tabelle 14: Deskriptive Statistik der Patientenrohdaten Arm B	119
Tabelle 15: NCA Ergebnisse CCB	129
Tabelle 16: NCA Ergebnisse 5'-DFCR.....	133
Tabelle 17: NCA Ergebnisse 5'-DFUR	137
Tabelle 18: Deskriptive Statistik NCA - CCB.....	142
Tabelle 19: Deskriptive Statistik NCA - 5'-DFCR.....	166
Tabelle 20: Deskriptive Statistik NCA - 5'-DFUR.....	190
Tabelle 21: Statistischer Vergleich von R_{hCES} Arm A, Tag 1 mit Tag 5.....	216
Tabelle 22: Statistischer Vergleich von R_{hCES} Arm B, Tag 1 mit Tag 5.....	216
Tabelle 23: Kruskal-Wallis-Test über Woche 1, 4 und 7	217
Tabelle 24: Statistischer Vergleich der R_{hCES} -Werte von Arm A und Arm B, jeweils in den Wochen 1, 4 und 7	219
Tabelle 25: Statistischer Vergleich von R_{CytDA} Arm A, Tag 1 mit Tag 5	220
Tabelle 26: Statistischer Vergleich von R_{CytDA} Arm B, Tag 1 mit Tag 5.....	221
Tabelle 27: Varianzanalyse über R_{CytDA} Woche 1, 4 und 7, getrennt nach Arm A und Arm B.....	222
Tabelle 28: Statistischer Vergleich der R_{CytDA} -Werte von Arm A und Arm B, jeweils in den Wochen 1, 4 und 7	223

Tabelle 29: Statistischer Vergleich von $C_{\max}$ 5'-DFUR in Arm B, Woche 1, Woche 4 und Woche 7.....	226
Tabelle 30: Statistischer Vergleich von CCB AUC_{0-120} , Arm A mit Arm B, Woche 4....	228
Tabelle 31: Statistisch signifikante Ergebnisse von 5'-DFCR AUC_{0-120}	229
Tabelle 32: Vergleich der verschiedenen Wichtungen und die damit verbundene Veränderung der berechneten Parameter	256

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau des Darms	4
Abbildung 2: Adenom-Karzinom-Sequenz	5
Abbildung 3: TNM- Klassifikation des kolorektalen Karzinoms	6
Abbildung 4: Strukturformel von Capecitabin	11
Abbildung 5: Graphische Darstellung der metabolischen Aktivierung von Capecitabin ...	14
Abbildung 6: Wirkmechanismus von Capecitabin	16
Abbildung 7: Chemische Struktur von Cetuximab und das im Handel erhältliche Arzneimittel	16
Abbildung 8: Wirkmechanismus von monoklonalen Antikörpern	18
Abbildung 9: Aktivierung und Inaktivierung des RAS Proteins	19
Abbildung 10: Strukturformel von Oxaliplatin	20
Abbildung 11: Biotransformation von Oxaliplatin in die aktiven Aquakomplexe	22
Abbildung 12: Schematische Darstellung der DNA -Platinaddukte des Oxaliplatins	23
Abbildung 13: Prinzip der Festphasenextraktion	28
Abbildung 14: Schematischer Aufbau einer HPLC Anlage	29
Abbildung 15: VWR® HITACHI Chromaster HPLC-Anlage	30
Abbildung 16: Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (SD) der Eichgeraden von CCB	35
Abbildung 17: Mittelwerte $\pm$ SD der Eichgeraden von 5'-DFCR und 5'-DFUR	36
Abbildung 18: Schematische Darstellung des Mehrkompartiment-Modell	39
Abbildung 19: Voraussetzungen für den statistischen Vergleich von zwei Gruppen	44
Abbildung 20: Voraussetzungen für den statistischen Vergleich von mehr als zwei Gruppen.....	44
Abbildung 21: Zeitlicher Therapieverlauf von CCB am Tag 1 im Blut.....	47
Abbildung 22: Zeitlicher Therapieverlauf von CCB am Tag 5 im Blut.....	48
Abbildung 23: Zeitlicher Therapieverlauf der zwei Metaboliten am Tag 1 im Blut.....	49
Abbildung 24: Zeitlicher Therapieverlauf der zwei Metaboliten am Tag 5 im Blut.....	50
Abbildung 25: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven Arm A	89
Abbildung 26: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven Arm B.....	101
Abbildung 27: CCB – Mittelwertskurven	104
Abbildung 28: 5'-DFCR – Mittelwertskurven.....	106
Abbildung 29: 5'-DFUR - Mittelwertskurven	108
Abbildung 30: Übersicht über den statistischen Vergleich von R_{hCES}	215

Abbildung 31: Graphische Gegenüberstellung für R_{hCES} Woche 1, Woche 4 und Woche 7, getrennt nach Arm A und Arm B	218
Abbildung 32: Überblick über den statistischen Vergleich von R_{CytDA}	219
Abbildung 33: Graphische Darstellung der Varianzanalyse über R_{CytDA}	223
Abbildung 34: Übersicht über alle durchgeführten statistischen Tests von CCB C_{max}	224
Abbildung 35: Übersicht über die statistische Auswertung von 5'-DFCR C_{max}	225
Abbildung 36: Zusammenfassung aller statistischer Vergleiche von 5'-DFCR C_{max}	225
Abbildung 37: Graphische Darstellung der Varianzanalyse über C_{max} von 5'-DFUR in Arm B	226
Abbildung 38: Überblick der durchgeführten Gruppenvergleiche von CCB AUC_{0-120}	227
Abbildung 39: Box-Whiskers-Plot von CCB AUC_{0-120} in der Woche 4	227
Abbildung 40: Zusammenfassung der durchgeführten Gruppenvergleiche von 5'-DFCR AUC_{0-120}	229
Abbildung 41: Graphische Gegenüberstellung von 5'-DFCR Arm A gegen Arm B in den Wochen 4 und 7	230
Abbildung 42: Übersicht der statistischen Auswertung der AUC_{0-120} von 5'-DFUR	230
Abbildung 43: Zusammenfassung aller statistischen Vergleiche der AUC_{last} von CCB und seiner Metaboliten 5'-DFCR und 5'-DFUR	231
Abbildung 44: Übersicht der statistischen Tests über das Verteilungsvolumen von Capecitabin.	232
Abbildung 45: ANOVA über das Verteilungsvolumen von CCB in Arm B	232
Abbildung 46: Überblick der Gruppenvergleiche von CCB Cl_{tot}	233
Abbildung 47: ANOVA über die Gesamtkörperclearance von CCB in Arm B	233
Abbildung 48: Zusammenfassung aller statistischen Vergleiche der MRT von CCB und seiner Metaboliten 5'-DFCR und 5'-DFUR	234
Abbildung 49: Kruskal-Wallis-Test über die MRT von Capecitabin in Arm A und Arm B	234
Abbildung 50: Graphische Darstellung der Wichtung uniform	239
Abbildung 51: Graphische Darstellung der Wichtung $1/Y$	243
Abbildung 52: Graphische Darstellung der Wichtung $1/Y^2$	247
Abbildung 53: Graphische Darstellung der Wichtung $1/Y_{hat}$	251
Abbildung 54: Graphische Darstellung der Wichtung $1/Y_h$	255

12 Literaturverzeichnis

- [1] Statistik Austria, Bundesanstalt Statistik Österreich: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_gesamt/index.html [Zugriff am 11.11.2013]
- [2] Zielonke N. *Krebsindizes und Krebsmortalität in Österreich*. Statistik Austria. **2012**; 35
- [3] American Cancer Society. *Cancer facts and figures 2013*. The American Cancer Society. Atlanta. **2013**
- [4] Günther K, Radkow T, Reymond MA et al. *Angiogenese und Dichte dendritischer Zellen korrelieren nicht mit der metachronen Fernmetastasierung beim kurativ operierten Rektumcarcinom*. Der Chirurg 72. **2001**; 1144-1153
- [5] Cohen A, Minsky B, Schlisky RL. *Cancer, principles and practice of oncology*. Lippincott-Raven. Philadelphia. **1997**; 1144-1197
- [6] Greten H, Rinninger F, Greten T. *Innere Medizin*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. **2005**; 696-767
- [7] Riede UN, Schaefer HE. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. **1999**; 723
- [8] Klein P, Schlag PM, Stelzner F et al. *Rektumkarzinom, Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie*. Urban & Fischer Verlag, München. **2003**; 51-90
- [9] Bazzoli F, Fossi S, Sottili S, et al. *The risk of adenomatous polyps in asymptomatic first-degree relatives of persons with colon cancer*. Gastroenterology. **1995**; 109: 783-788
- [10] Hiddemann W, Bartram CR. *Die Onkologie. Epidemiologie, Pathogenese, Grundprinzipien der Therapie*. Springer Verlag, Berlin. **2010**; 848-854
- [11] Kinzer KW, Vogelsteiner B. *Lessons from hereditary colorectal cancer*. Cell. **1996**; 87 (2): 159-170
- [12] Schneider R. et al. *Das Lynch-Syndrom – Epidemiologie, Klinik, Genetik, Screening, Therapie*. Zeitschrift für Gastroenterologie. **2012**; 50: 217-225

- [13] Choi PM, Zelig MP. *Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention*. Gut. **1994**; 35 (7): 950-954
- [14] Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB et al. *Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men*. Ann Intern Med. **1995**; 122: 327-334
- [15] Bostick RM, Potter JD, Kushi LH et al. *Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women*. Cancer Causes Control. **1994**; 5 (1): 38-52
- [16] Hu FB, Manson JE, Liu S et al. *Prospective study of adult onset diabetes mellitus (Type 2) and risk of colorectal cancer in women*. J Natl Cancer Inst. **1999**; 91 (6): 542-547
- [17] Steinmetz KA, Kushi LH, Bostick RM. *Vegetables, fruit, and colon cancer in the Iowa Women's Health Study*. Am J Epidemiol. **1994**; 139: 1-15
- [18] Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, et al. *Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group*. JAMA, **1996**; 276: 1957-1963
- [19] Wu AH, Paganini-Hill A, Ross RK et al. *Alcohol, physical activity and other risk factors for colorectal cancer: a prospective study*. Br J Cancer. **1987**; 55: 687-694
- [20] Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ et al. *Aspirin and the risk of colorectal cancer in women*. N Engl J Med, **1995**; 333: 609-614
- [21] Martinez ME, McPherson RS, Levin B et al. *Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal adenomatous polyps among endoscoped individuals*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. **1995**; 4: 703-707
- [22] Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH et al. *Clinicopathological staging for colorectal cancer: An International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT)*. J Gastroenterol Hepatol. **1991**; 6: 325-344
- [23] Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. *Kompandium Internistische Onkologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, **1999**; 941-1039
- [24] http://www.darmkrebs.de/_media/_images/big/Darmabschnitte.jpg [Zugriff am 07.01.2014]

- [25] Arnold CN, Goel A, Blum HE et al. *Molecular pathogenesis of colorectal cancer*. Cancer. **2005**; 104 (10): 2035-2047
- [26] Siegenthaler W et al.: *Klinische Pathophysiologie*. **2006** www.medmedia.at/die-punkte/das-kolorektaleskarzinom-diagnostik-und-adjuvante-therapy [Zugriff am 07.01.2014]
- [27] Fearon ER, Vogelstein B. *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. Cell. **1990**; 61: 759–767
- [28] Oving IM, Clevers HC. *Molecular causes of colon cancer*. Eur J Clin Invest. **2002**; 32: 448–457
- [29] Sieber OM, Lipton L, Crabtree M et al. *Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH*. N Engl J Med. 2003; 348: 791-799
- [30] Peinado MA, Malkhosyan S, Velazquez A et al. *Isolation and characterization of allelic losses and gains in colorectal tumors by arbitrarily primed polymerase chain reaction*. Proc Natl Acad Sci USA. **1992**; 89 (21): 10065-10069
- [31] Lynch HT, de la Capelle A. *Hereditary colorectal cancer*. N Engl J Med. **2003**; 348 (10): 919-932
- [32] Denoix PF. *TNM classification*. Bull Inst Nat Hyg (Paris)**1994**; 1:1- 69. **1944**; 52-82
- [33] Leslie H, Sobin MD. *TNM: Principles, history, and relation to other prognostic factors*. Cancer. **2001**; 91:1589-1592
- [34] International Union Against Cancer. *TNM classification of malignant tumours*. Geneva: International Union Against Cancer, **1968**.
- [35] <http://www.hopkinscoloncancercenter.org> [Zugriff am 08.01.2014]
- [36] Deba P, Sarma, MD. *The Dukes Classification of Colorectal Cancer*. JAMA. **1986**; 256: 1447
- [37] Minardi AJ Jr, Sittig KM, Zibari GB et al. *Colorectal Cancer in the young patient*. Am Surg. **1998**; 64(9): 849-853

- [38] Dorudi S, Steele R, McArdle C. *Surgery for colorectal cancer*. Br Med Bull. **2002**; 64 (1): 101-118
- [39] Deutsche Krebsgesellschaft. *Konsensus der CAO, AIO und ARO zur adjuvanten Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinomen vom 11.03.1994*. Onkologie. **1994**; 17: 291-293
- [40] Clorectal Cancer Collaborative Group. *Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8.507 patients from 22 randomised trials*. Lancet. **2001**; 358: 1291-1304
- [41] Camma C, Giunta M, Fiorica F et al. *Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer*. JAMA. **2000**; 284: 1008-1015
- [42] Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. *Preoperative versus postoperative Chemoradiotherapy for rectal cancer*. N Engl J Med. 2004; 351: 1731-1740
- [43] Hoff PM, Pazdur R. Progress in the development of novel treatments for colorectal cancer. Oncology. **2004**; 18 (6): 705-708
- [44] Ragnhammar P, Hafström L, Nygren P et al. *A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer*. Acta Oncol. **2001**; 40 (2-3): 282-308
- [45] Trimble EL, Ungerleider RS, Abrams JA et al. Neoadjuvant therapy in cancer treatment. Cancer. **1993**; 72 (11): 3515-3524
- [46] Gimelius B. *Palliative treatment of patients with colorectal cancer*. Scand J Surg. **2003**; 92: 74-83
- [47] Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF et al. *A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer*. J. Clin. Oncol. **2004**; 22 (1): 23-30
- [48] Becouarn Y, Gamelin E, Coudert B et al. *Randomized multicenter phase II study comparing a combination of fluorouracil and folinic acid and alternating irinotecan and oxaliplatin with oxaliplatin and irinotecan in fluorouracil-pretreated metastatic colorectal cancer patients*. J Clin Oncol. **2001**; 19 (22): 4195- 4201

- [49] de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer*. J. Clin Oncol. **2000**; 18(16): 2938-2947
- [50] Tournigand C, Andre T, Achille E et al. *FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study*. J. Clin. Oncol. **2004**; 22 (2): 229-237
- [51] Colucci G, Gebbia V, Paoletti G et al. *Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale*. J Clin Oncol. **2005**; 23 (22): 4866-4875
- [52] Pasetto LM, Jirillo A, Iadicicco G et al. *FOLFOX Versus FOLFIRI: A Comparison of Regimens in the Treatment of Colorectal Cancer Metastases*. Anticancer Res. **2005**; 25: 563-576
- [53] Simpson D, Dunn C, Curran M et al. *Oxaliplatin: a review of its use in combination therapy for advanced metastatic colorectal cancer*. Drugs. **2003**; 63 (19): 2127-2156
- [54] Grothey A. *Oxaliplatin- safety profile: neurotoxicity*. Semin Oncol. **2003**; 4 (15): 5-13
- [55] Tournigand C, Cervantes A, Figer A. *OPTIMOX1: A Randomized Study of FOLFOX4 or FOLFOX7 With Oxaliplatin in a Stop-and-Go Fashion in Advanced Colorectal Cancer—A GERCOR Study*. J Clin Oncol. **2006**; 24 (3): 394-400
- [56] Grothey A, Nikcevich D, Sloan J et al. *Intravenous Calcium and Magnesium for Oxaliplatin-Induced Sensory Neurotoxicity in Adjuvant Colon Cancer: NCCTG N04C7*. J Clin Oncol. **2010**; 31: 5911
- [57] Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR et al. *Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Intravenous Calcium and Magnesium to Prevent Oxaliplatin-Induced Sensory Neurotoxicity (N08CB/Alliance)*. J Clin Oncol. **2013**; Epub ahead of print.
- [58] Cassidy J, Saltz L, Twelves C et al. *Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers: a meta-analysis of individual data from 6171 patients*. Ann Oncol. **2011**; 22 (2): 2604-2609

- [59] Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. *Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol. **2008**; 26 (12): 2006-2012
- [60] Goldstein NI, Prewett M, Zuklys K, et al. *Biological efficacy of chimeric antibody of the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model*. Clin Cancer Res. **1995**; 1 (11): 1311-1318
- [61] Huang SM, Li J, Harari PM. *Molecular inhibition of angiogenesis and metastatic potential in human squamous cell carcinomas after epidermal growth factor receptor blockade*. Mol Cancer Ther. **2002**; 1 (7): 507-514
- [62] Prewett MC, Hooper AT, Bassi R et al. *Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab (IMC-C225) in combination with irinotecan (CPT 11), 5-FU, and leucovorin against human colorectal carcinoma xenografts*. Clin Cancer Res. **2008**; 8: 994
- [63] Wu X, Rubin M, Fan Z et al. *Involvement of p27kIP1 in G1 arrest mediated by an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody*. Oncogene. **1996**; 12 (7): 1397-1403
- [64] Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E et al. *Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med. **2009**; 360 (14): 1408- 1417
- [65] Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al. *Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study*. Ann Oncol. **2011**; 22 (7): 1535-1546
- [66] Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. *Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial*. Lancet Oncol. **2010**; 11 (1): 38-47
- [67] Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ et al. *Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab*. J Clin Oncol **2007**; 25 (22): 3230- 3237
- [68] Goldstein NS, Armin M. *Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on cancer stage IV colon*

- adenocarcinoma; Implications for a standardized scoring system. Cancer. 2001; 92 (5): 1331-1346*
- [69] Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ et al. *Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol. 2004; 22 (7): 1201-1208*
- [70] Blaschek W, Ebel S, Hackenthal U et al. *Hager Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen. Band 3. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. 2007; 705-707*
- [71] Dooley M, Goa KL. *Capecitabine. Drugs. 1999; 58 (1): 69-76*
- [72] Xeloda 150 mg. Austria Codex Fachinformation. Band 8. Österreichische Apotheker-verlagsgesellschaft. **2013/14**; 16312- 16322
- [73] Koukourakis GV, Kouloulis V, Koukourakis MJ et al. *Efficacy of the oral fluorouracil pro-drug capecitabine in cancer treatment: a review. Molecules. 2008; 13 (8): 1897-1922*
- [74] O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al. *Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol. 2002; 20 (12): 2812-2823*
- [75] Blum JL, Jones SE, Buzdar AU et al. *Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel refractory metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol. 1999; 17: 485-493*
- [76] Rich T. *Capecitabine and radiation therapy for advanced gastrointestinal malignancies. Oncology. 2002; 16: 27-30*
- [77] Frölich JC, Kirch W. *Praktische Arzneitherapie. 3. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2003; 567-568*
- [78] Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. *Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre. Eur J Oncol Nurs. 2007; 11: 238-246*
- [79] Lassere Y, Hoff P. *Management of hand-food syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda®). Eur J Oncol Nurs. 2004; 8: 31-40*
- [80] Frickhofen N, Beck FJ, Jung B et al. *Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. Ann Oncol. 2002; 13 (5): 797-801*

- [81] Saif MW, Katirtzoglou N, Syrigos KN. *Capecitabine: an overview of the side effects and their management*. Anti-Cancer Drug. **2008**; 19 (5): 447-464
- [82] Marse H, Van Cutsem E, Grothey A. *Management of adverse events and other practical considerations in patients receiving capecitabine (Xeloda®)*. Eur J Oncol Nurs. **2004**; 8: 16-30
- [83] Scheithauer W, Mc Kendrick J, Begbie S et al. *Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial*. Ann Oncol. **2003**; 14: 1735-1743
- [84] Camidge R, Reigner B, Cassidy J et al. *Significant effect of capecitabine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in patients with cancer*. J Clin Oncol. **2005**; 23 (21): 4719-4725
- [85] Summerhayes M. *Capecitabine: a novel, orally administered, tumour-activated treatment for colorectal cancer*. J Oncol Pharm Pract. **2001**; 7 (4): 107-125
- [86] Reigner B, Verweij J, Dirix L et al. *Effect of food on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites following oral administration in cancer patients*. Clin Cancer Res. **1998**; 4: 941
- [87] Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. *Clinical pharmacokinetics of capecitabine*. Clin Pharmacokinet. **2001**; 40(2): 95
- [88] Miwa M, Ura M, Nishida M et al. *Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue*. Eur J Cancer. **1998**; 34 (8): 1274-1281
- [89] Simma N, Umeda I, Arasaki M et al. *The design and synthesis of a new tumor-selective fluoropyrimidine carbamate, capecitabine*. Bioorg Med Chem. **2000**; 8 (7): 1697-1706
- [90] Kono A, Hara Y, Sugata S et al. *Activation of 5'-desoxy-5-fluorouridine by thymidine phosphorylase in human tumours*. Chem Pharm Bull (Tokyo). **1983**; 31: 175-178
- [91] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al. *Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. **2008**; 921

- [92] Grem JL, Quinn M, Ismail AS et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of 5-fluorouracil given as a one-hour intravenous infusion*. Cancer Chemother Pharmacol. **2001**; 47 (2): 117-125
- [93] http://s2.hubimg.com/u/6136281_f520.jpg [Zugriff am 03.03.2014]
- [94] Erbitux 5 mg/ml-Infusionslösung. Austria Codex Fachinformation. Band 3. Österreichische Apotheker-verlagsgesellschaft. **2013/14**; 5199- 5204
- [95] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al. *Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. **2008**; 979-981
- [96] <http://swog.org/visitors/newsletters/20090805/s0819.htm> [Zugriff am 03.03.2014]
- [97] <http://ifarmaci.net/farmaco/cetuximab-erbitux-effetti-collaterali-controindicazioni-posologia-dosaggio-indicazioni-dosi-ed-interazioni/> [Zugriff am 03.03.2014]
- [98] <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-03-03942> [Zugriff am 09.07.2014]
- [99] Wong SF. *Cetuximab: an epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for the treatment of colorectal cancer*. Clin Ther. **2005**; 27 (6): 684-694
- [100] Blick SK, Scott LJ. *Cetuximab: a review of its use in squamous cell carcinoma of the head and neck and metastatic colorectal cancer*. Drugs. **2007**; 67 (17): 2585-2607
- [101] Robert C, Soria JC, Spatz A et al. *Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies*. Lancet Oncol. **2005**; 6 (7): 491-500
- [102] Sipples R. *Common side effects of anti-EGFR therapy: Acneform rash*. Seminars in Oncology Nursing. **2006**; 22 (1): 28-34
- [103] Fiore FD, Blanchard F, Charbonnier F et al. *Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy*. Br J Cancer. **2007**; 96: 1166-1169
- [104] Baselga J. *THE EGFR as a target for anticancer therapy- focus on cetuximab*. Eur J Cancer. **2001**; 37 (4): 16-22
- [105] Ciardiello F, Tortora G. *EGFR antagonists in cancer treatment*. N Engl J Med. **2008**; 358: 1160-1174

- [106] Baselga J. *Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy.* The Oncologist. **2002**; 7 (4): 2-8
- [107] Gelderman KA, Tomlinson S, Ross GD et al. *Complement function in mAb-mediated cancer immunotherapy.* Trends Immunol. **2004**; 25 (3): 158-164
- [108] Kimura H, Sakai K, Arao T et al. *Antibody-dependent cellular cytotoxicity of cetuximab against tumor cells with wild-type or mutant epidermal growth factor receptor.* Cancer Sci. **2007**; 98 (8): 1275-1280
- [109] <http://erc.endocrinology-journals.org/content/11/4/689/F2.expansion.html#ref-54>
[Zugriff am 12.03.2014]
- [110] Boquski MS, McCormick F. *Proteins regulating Ras and its relatives.* Nature. **1993**; 366: 643-654
- [111] Clark GJ, Der CJ. *Ras proto-oncogene activation in human malignancy.* Cellular Cancer Markers. **1995**; 12: 17-52
- [112] Fearon ER. *K-ras gene mutation as a pathogenetic and diagnostic marker in human cancer.* J Natl Cancer Inst. **1993**; 85: 1978-1980
- [113] http://www.wormbook.org/chapters/www_smallGTPases/smallGTPases.html
[Zugriff am 12.03.2014]
- [114] Delbaldo C, Pierga JY, Dieras V et al. *Pharmacokinetic profile of cetuximab (ErbixTM) alone and in combination with irinotecan in patients with advanced EGFR-positive adenocarcinoma.* E Journal of Cancer. **2005**; 41 (12): 1739-1745
- [115] Nathanael L, Dirks L, Nolting A et al. *Population pharmacokinetics of Cetuximab in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.* J Clin Pharmacol. **2008**; 48 (3): 267-278
- [116] Tan AR, Moore DF, Hidalgo DF et al. *Pharmacokinetics of cetuximab after administration of escalating single dosing and weekly fixed dosing in patients with solid tumors.* Clin Cancer Res. **2006**; 12 (21): 6517-6522
- [117] Fracasso PM, Burris H, Arquette MA et al. *A phase 1 escalating single-dose and weekly fixed-dose study of Cetuximab: pharmacokinetic and pharmacodynamics rationale for dosing.* Clin Cancer Res. **2007**; 13: 986-993

- [118] Schueller J, Czejka M, Kiss A et al. *Influence of bevacizumab on the plasma disposition of CPT 11 and its metabolites in advanced colorectal cancer patients*. J Clin Oncol. **2006**; 24 (18): 3540
- [119] Czejka M, Gruenberger B, Kiss A et al. *Pharmacokinetic of Irinotecan in Combination with Biweekly Cetuximab in Patients with Advanced Colorectal Cancer*. Anticancer Res. **2010**; 30 (6): 2355-2360
- [120] Czejka M, Kiss A, Ostermann E et al. *Metabolic activation and inactivation of irinotecan when combined with the human monoclonal antibody bevacizumab*. Journal of Analytical Oncology. **2013**; 2: 218-225
- [121] Eloxatin 5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Austria Codex Fachinformation. Band 3. Österreichische Apotheker-verlagsgesellschaft. **2013/14**; 4870-4876
- [122] Laadem A, Cvitkovic E. *Oxaliplatin: a first DACH-platinum in oncology*. Bulletin du Cancer. **2001**; 88: 9-13
- [123] http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_DE_CB1217931.htm
[Zugriff am 28.04.2014]
- [124] <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Oxaliplatin-2D-skeletal.png> [Zugriff am 18.03.2014]
- [125] O'Dwyer PJ, Stevenson JP, Johnsons SW. *Clinical pharmacokinetics and administration of established platinum drugs*. Drugs. **2000**; 59 (4): 19-27
- [126] Hartmann JT, Lipp HP. *Toxicity of platinum compounds*. Expert Opin Pharmacother. **2003**; 4 (6): 889-901
- [127] Ducreux M, Louvet C, Bekradda M et al. *Oxaliplatin for the treatment of advanced colorectal cancer: future directions*. Seminars in Oncology. **1998**; 25: 47-53
- [128] Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R et al. *Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol. **2000**; 18 (1): 136

- [129] Bouvet D, Michalowicz A, Crauste-Manciet S et al. *EXAFS characterization of oxaliplatin anticancer drug and its degradation in chloride media*. J Synchrotron Radiat. **2006**; 13: 477-483
- [130] Extra JM, Marty M, Brienza S et al. *Pharmacokinetics and safety profile of oxaliplatin*. Seminars in Oncology. **1998**; 25 (5): 13-22
- [131] Graham MA, Kockwood GF, Greenslade D et al. *Clinical Pharmacokinetics of Oxaliplatin: A critical review*. Clin Cancer Res. **2000**; 6: 1205- 1218
- [132] Alcindor T, Beauger N. *Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy*. Curr Oncol. **2001**; 18 (1): 18-25
- [133] <http://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2010/mt/b911438f> [Zugriff am 28.04.2014]
- [134] Mani S, Graham MA, Bregman DB, et al. *Oxaliplatin: a review of evolving concepts*. Cancer Invest. **2002**; 20 (2): 246-63
- [135] Massari C, Brienza S, Rotarski M et al. *Pharmacokinetics of oxaliplatin in patients with normal versus impaired renal function*. Cancer Chemother Pharmacol. **2000**; 45: 157-164
- [136] Saris CP, van de Vaart PJ, Rietbroek RC et al. *In vitro formation of DNA adducts by cisplatin, lobaplatin and oxaliplatin in calf thymus DNA in solution and in cultured human cells*. Carcinogenesis. **1996**; 17 (12): 2763-2769
- [137] Woynarowski JM, Faivre S, Herzig MC et al. *Oxaliplatin-induced damage of cellular DNA*. Mol Pharmacol. **2000**; 58 (5): 920-927
- [138] <http://www.mdpi.com/1424-8247/6/8/988/htm> [Zugriff am 28.04.2014]
- [139] Borner M, Koeberle D, Von Moos R et al. *Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK*. Ann Oncol. **2008**; 19 (7): 1288-1292
- [140] Moosmann N, Heinemann V. *Cetuximab plus XELIRI or XELOX for First-Line Therapy of Metastatic Colorectal Cancer*. Clinical Colorectal Cancer. **2008**; 7 (2): 110-117

- [141] Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. *Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomized phase 3 MRC COIN trial*. Lancet. **2011**; 377 (9783): 2103-2114
- [142] Adams RA, Meade AM, Seymour M et al. *Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomized phase 3 MRC COIN trial*. Lancet Oncol. **2011**; 12 (7): 642-653
- [143] Dominik A, Steinhilber D, Wurglics M. *Instrumentelle Analytik kompakt*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. **2013**; 229-250
- [144] <http://www.polyintell.com/solid-phase-extraction/> [Zugriff am 10.02.2014]
- [145] Gey MH. *Instrumentelle Analytik und Bioanalytik*. Springer Verlag. **2008**; 101-108
- [146] Richter G. *Praktische Biochemie, Grundlagen und Techniken*. Georg Thieme Verlag. **2003**; 62-66
- [147] Nürnberg E, Surmann P. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis: Methoden*. Springer Verlag. **1991**; 431-438
- [148] <http://www.medizinische-genetik.de/index.php?id=7191> [Zugriff am 29.04.2014]
- [149] Farkouh A, Ettlinger D, Schueller J, Georgopoulos W, Scheithauer W, Czejka M. *A Rapid and Simple HPLC Assay for Quantification of Capecitabine for Drug Monitoring Purposes*. Anticancer Res. **2010**; 30: 5207-5212
- [150] Buchner P, Mihola E, Sahmanovic A, Steininger T, Dittrich C, Czejka M. *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. **2013**; 33: 881-886
- [151] Dhananjeyana M.R, Liua J, Bykowskia C, Trendela J, Sarvera G.J, Andob H, Erhardt P.W. *Rapid and simultaneous determination of capecitabine and its metabolites in mouse plasma, mouse serum, and in rabbit bile by high-performance liquid chromatography*. J Chrom. A. **2007**; 1138: 101-108

- [152] Zufia L, Aldaz A and Giráldez J. *Simple determination of capecitabine and its metabolites by liquid chromatography with ultraviolet detection in a single injection.* J Chrom. B. **2004**; 809 (1): 51-58
- [153] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al. *Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. **2001**; 6
- [154] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al. *Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. **2001**; 41-46
- [155] Derendorf H, Gamatte T, Schäfer HG et al. *Pharmakokinetik kompakt.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. **2011**; 1-8
- [156] Derendorf H, Gamatte T, Schäfer HG et al. *Pharmakokinetik kompakt.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. **2011**; 45-46
- [157] <http://www-public.rz.uni-duesseldorf.de/~hafner/kinetikp.html> [Zugriff am 10.02.2014]
- [158] Czejka M, Buchner P, Sahmanovic A, et al. *Pharmacokinetics and metabolic activation of capecitabine in advanced pancreatic cancer patients when given concomitantly with erlotinib and bevacizumab.* WCGICT. **2011**; P-0129
- [159] <http://www.statistik-und-beratung.de/2013/07/statistischer-vergleich-von-zwei-gruppen/> [Zugriff am 29.04.2014]
- [160] <http://www.statistik-und-beratung.de/2013/08/statistischer-vergleich-von-mehr-als-zwei-gruppen/> [Zugriff am 29.04.2014]

- [161] Bärlicher F. *Biostatistik*. Georg Thieme Verlag Stuttgart. **2008**; 56-58

13 Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name	Mag. pharm. Veronika Schreiber
Geburtsdatum	25.02.1984
Geburtsort	Wien
Staatsangehörigkeit	Österreich
Eltern	Dipl-Päd. Maria Elisabeth Schreiber Dr. med. Harald Schreiber
Geschwister	Mag. Barbara Schreiber

Ausbildung:

10/2011- 10/2014	Dissertation am Department für klinische Pharmazie und Diagnostik
09/2011	Aspirantenprüfung
09/2010-09/2011	Aspirantenjahr in der Hermes Apotheke, 1230 Wien
09/2002- 09/2010	Diplomstudium der Pharmazie, Universität Wien Diplomarbeit am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese: „Synthese neuer Adenosin-A3 Rezeptor-Antagonisten als PET-Tracer Precursoren“
09/1994- 06/2002	Gymnasium GRG XII Rosasgasse, Wien
09/1990- 06/1994	Volksschule Hetzendorferstraße, Wien

Berufliche Erfahrungen:

Seit 10/2011	Vertretungsberechtigte Apothekerin in der Hermes Apotheke, 1230 Wien
Seit 10/2011	Lehrbeauftragte der Universität Wien für folgende Praktika „Arzneistoffsynthese“ und „Praktikum für chemische Diagnostik und klinische Pharmazie“

10/2007-01/2010	Tutorin am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese für das Praktikum „Arzneistoffsynthese“
09/2007	Praktikantin bei Böhringer Ingelheim Austria GmbH in der Abteilung Qualitätskontrolle
09/2005	Praktikum in der Spitalsapotheke des Hanusch-Krankenhauses
09/2004	Praktikum in der Spitalsapotheke des Hanusch-Krankenhauses

Fortbildungen:

05/2014	Statistikurs „SPSS Fortsetzung“ an der Universität Wien
04/2014	Statistikurs „SPSS Einführung“ an der Universität Wien
11/2013	DESO Seminar „Methodik klinischer Prüfung in der Onkologie“
10/2013	Kurs „Einführung in das klinische Monitoring“ des interdisziplinären Zentrums klinischer Studien in Mainz

Sprachen:

Deutsch: Muttersprache

Englisch: fließend in Wort und Schrift

Spanisch: erweiterte Grundkenntnisse

Publikationen:

Schreiber V, Kitzmueller M, Poxhofer M, Gintersdorfer S, Neudorfer C, Lichtneckert M, Dittrich C, Czejka M: Impact of Co-administered Drugs on Drug Monitoring of Capecitabine in Patients with Advanced Colorectal Cancer. Anticancer Res 34 (7): 3371-3376, 2014

Neudorfer C, Shanab K, Jurik A, Schreiber V, Neudorfer C, Vranka C, Schirmer E, Holzer W, Ecker G, Mitterhauser M, Wadsak W, Spreitzer H: Development of potential selective and reversible pyrazoline based MAO-B inhibitors as MAO-B PET tracer precursors and

reference substances for the early detection of Alzheimer's disease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.07.085>