



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Pharmakokinetik von Capecitabin, 5'-DFCR und 5'-DFUR
in Bezug auf AUC_{0-120} und deren metabolische Aktivierung
in Abhängigkeit von der Komedikation mit Oxaliplatin
und/oder Cetuximab“

verfasst von / submitted by

Jana Damjanova

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2016 / Vienna, 2016

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

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

Mitbetreut von / Co-Supervisor:

Eidesstaatliche Erklärung

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

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

Wien, im März 2016

Danksagung

Ganz besonders möchte ich mich bei ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Martin Czejka für das spannende Thema, für die Möglichkeit, mein Interesse für Statistik zu nutzen und die Kenntnisse in diesem Bereich zu entwickeln, und für seine ständige Unterstützung bei allen entstandenen Fragen bedanken.

Ein „Dankeschön“ vom ganzen Herzen geht an Frau Dr. Veronika Rachar für ihre Beratung sowie für ihre praktischen und zielorientierten Hinweise bei der Lösung jedes entstandenen Hindernisses. Ihre optimistische Art hat stets gute Atmosphäre während der Arbeit geschaffen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. Philipp Buchner bedanken, der ebenfalls bei jeder entstandenen Frage zu helfen vermochte.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern Tamara und Ljubomir und meinem Bruder Vladislav, die mein Studium überhaupt ermöglicht haben. Ich möchte mich bei ihnen sowohl für die finanzielle Unterstützung als auch dafür bedanken, dass sie in jedem Moment fest an mich geglaubt haben und mir in schwierigen Situationen Kraft und Motivation gegeben haben.

Abschließend möchte ich meinen Dank an meine Freunde äußern, die mich während des Studiums begleitet haben.

Inhaltsverzeichnis

1	Theoretischer Teil.....	1
1.1	Kolorektalkarzinom allgemein.....	1
1.1.1	Auftreten	1
1.1.2	Risikofaktoren	1
1.1.3	Symptome	3
1.1.4	Pathogenese.....	3
1.1.5	Vorsorge und Diagnose	4
1.1.6	Behandlung	5
1.2	Capecitabin.....	6
1.2.1	Eigenschaften und Indikation.....	6
1.2.2	Pharmakokinetik	7
1.2.3	Pharmakodynamik.....	8
1.2.4	Nebenwirkungen und Interaktionen.....	9
1.3	Oxaliplatin	10
1.3.1	Eigenschaften und Indikation.....	10
1.3.2	Pharmakokinetik und Wirkmechanismus	10
1.3.3	Nebenwirkungen und Kontraindikation.....	11
1.4	Cetuximab	11
1.4.1	Indikationen	12
1.4.2	Pharmakokinetik	12
1.4.3	Wirkmechanismus.....	12
1.4.4	Nebenwirkungen und Interaktionen.....	13
2	Rationale	14
3	Experimenteller Teil	15
3.1	Studienkonzept	15
3.2	Modelle der Datenanalyse	17
3.3	Statistik.....	18
3.3.1	Bestimmung der Ausreißer	18
3.3.2	Vergleich zwischen zwei Gruppen.....	19
3.3.3	Vergleich zwischen mehr als zwei Gruppen.....	20
3.4	Software	21
4	Resultate	22
4.1	Area under the curve bis Minute 120 (AUC_{0-120})	22

4.1.1	Datenanalyse CCB	22
4.1.2	Datenanalyse 5'-DFCR	30
4.1.3	Datenanalyse 5'-DFUR	37
4.2	Metabolische Aktivierung	44
4.2.1	RhCES.....	47
4.2.2	RcytDA	54
5	Diskussion.....	62
6	Zusammenfassung.....	66
7	Abstract	67
8	Abkürzungsverzeichnis.....	68
9	Tabellenverzeichnis	70
10	Abbildungsverzeichnis.....	71
11	Literaturverzeichnis.....	72

1 Theoretischer Teil

1.1 Kolorektalkarzinom allgemein

1.1.1 Auftreten

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist europaweit eine der am häufigsten auftretenden Krebsarten. 11% der an Krebs erkrankten Frauen in Österreich leiden an Darmkrebs, wobei nur das Mammakarzinom häufiger vorkommt. Bei der männlichen Bevölkerung reiht es sich mit 13% nach Prostakarzinom und Lungenkarzinom an dritter Stelle. Bei 20 % - 25 % der Fälle kommt es erst im Stadium IV der Erkrankung zu einer Diagnose, wobei bereits Metastasen aufgetreten sind - am häufigsten in der Leber [1, 2].

Die Inzidenz von KRK ist jedoch von Region zu Region unterschiedlich stark ausgeprägt. Am größten ist diese in den entwickelten Ländern wie in Amerika, Europa, Australien. In Asia und Afrika dagegen ist die Erkrankungsrate gering. Ursache dafür könnten die jeweiligen Gewohnheiten in Bezug auf Ernährung, Sport, Lebensstil sein [3].

1.1.2 Risikofaktoren

Anfällig für Darmkrebs sind vor allem ältere Personen. Nur 1% der Erkrankten sind unter 40 Jahre und 15% unter 60 Jahre alt [3]. 40% der Patienten sind älter als 75 Jahre. Die tendentielle Alterung der europäischen Bevölkerung kann unter anderem einer der Gründe sein, warum auf dem alten Kontinent KRK so stark ausgeprägt ist [3, 4].

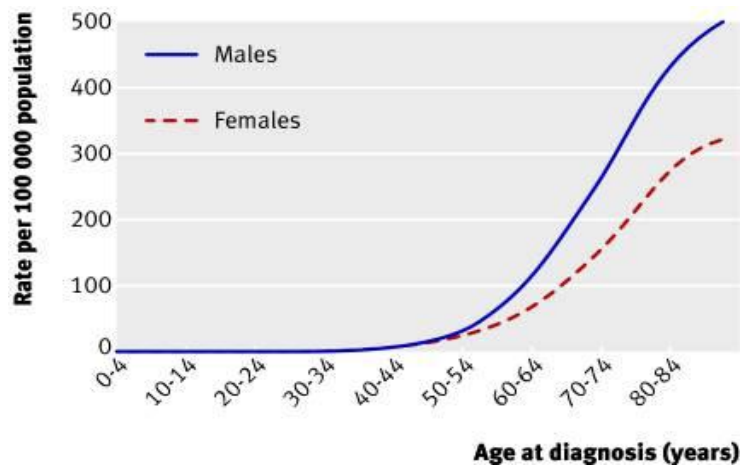


Abbildung 1: Alter, in dem KRK diagnostiziert wird [3]

Höherem Risiko für KRK sind diejenigen ausgesetzt, die in ihrer Familiengeschichte bereits einen Erkrankten haben. Die Gefahr ist größer, wenn dies ein Verwandter ersten Grades ist. Obwohl bei 10 bis 20 % der Patienten Darmkrebs in der Familie schon aufgetreten ist, geht es insgesamt nur bei 5 % um bereits bekannte Heredität [3, 5].

Andere Erkrankungen im GI Trakt sind auch mit erhöhter KRK Gefahr verbunden. So sollen von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa betroffenen Patienten besonders viel Acht auf Vorsorge geben.

Zusätzlich darf man nicht vergessen, dass Lebensgewohnheiten wie Ernährung, körperliche Tätigkeit und Umwelt eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Mutationen spielen. So könnte zum Beispiel die höhere Inzidenz für KRK durch das häufigere Konsum von Fleisch und fettreicher Nahrung in den europäischen Ländern erklärt werden. Wiederum ist das Risiko in Regionen, in denen balaststoffreiche Produkte genossen werden, wie z.Bsp. Asien deutlich kleiner. Eine Erklärung dafür könnte die Tatsache sein, dass diese Nahrung die Darmentleerung beschleunigt und somit es weniger Zeit für die Umwandlung von Präkanzerogenen zu Kanzerogenen gibt [3].

1.1.3 Symptome

Entscheidend für die erfolgreiche Bekämpfung von Dickdarmkrebs ist eine möglichst frühe Diagnose. Dies wird dadurch erschwert, dass die Symptome schleichend auftreten und nicht ausreichend spezifisch sind [6].

Schmerzen im Abdominalbereich und Veränderung der Stuhlentleerungsgewohnheit sind Zeichen für eine mögliche Entwicklung von KRK. Darunter zählt der Wechsel zwischen Obstipation und Diarrhoea. Blässe und Eisenmangelanämie sind oft begleitende Symptome bei Dickdarmkrebs. Sollte Blut im Stuhl zu finden sein, ist unbedingt eine Untersuchung durchzuführen [3, 6].

1.1.4 Pathogenese

Das Kolorektale Karzinom kann einerseits durch sporadische Mutationen entstehen. Dies ist der Fall bei ca 80% der Erkrankten. Dabei kommt es durch Anhäufung von zufälligen Mutationen schrittweise zur Entwicklung eines Karzinoms [3, 6].

Andererseits kann es durch einen hereditären Gendefekt verursacht werden. Gut erforscht sind darunter der Erbliche Nicht Polypöse Darmkrebs (HNPCC) und die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP). Dabei ist die Wahrscheinlichkeit, wenn man Träger der defekten Gene ist, KRK zu entwickeln, äußerst hoch – ca 80% für HNPCC und fast 100% für FAP, auch bereits bei jüngeren Personen [3, 6, 7].

HNPCC ist mit einem autosomal dominant vererbten Defekt in dem Gen für die Reparatur von DNA-Schäden - MMR (mismatch repair) verbunden. Dies führt zu einer erhöhten Gefahr für Karzinome - nicht nur im Darmbereich, sondern auch in der Gebärmutter, in den Eierstöcken und im Magen [3, 6, 7].

FAP wird ebenso autosomal dominant vererbt. Ein Defekt im APC (adenomatous polyposis coli) Gen führt zur Entstehung von hunderten bis tausenden adenomatösen Polypen. Dabei ist das eine Allel betroffen. Zur klinischen Ausprägung kommt es, wenn

durch sporadische Mutation auch das zweite Allel verändert wird. Dies passiert meist im Alter von 40, kann sich aber auch früher manifestieren. FAP kann ebenfalls ohne familiären Hintergrund – durch Zufallsmutation in beiden Allelen – zustande kommen. Unbehandelt führen die Polypen fast immer zur Entwicklung von KRK [3, 8].

1.1.5 Vorsorge und Diagnose

Das kolorektale Karzinom gehört zu den Krebsarten, bei denen, wenn man sie rechtzeitig diagnostiziert, mit guten Prognosen zu rechnen ist. Wenn keine Metastasen auf weiteren Organen oder benachbarten Lymphknoten zu finden sind, steigen die Chancen für Heilung bis zu 90% [6]. Deswegen ist es besonders wichtig, dass bereits ab dem fünfzigsten Lebensjahr an Vorsorge gedacht wird. Je nach Familienhintergrund könnte dies auch bei jüngeren Personen nötig sein. Wenn man Verwandte ersten Grades mit KRK hat, ist es empfohlen, eine Untersuchung früher durchzuführen – nämlich 10 Jahre vor dem Alter, bei dem der Verwandte an KRK erkrankt ist. Patienten mit Colitis ulcerosa profitieren auch von häufiger Kontrolle [5].

Standarduntersuchung bei der Darmkrebsvorsorge ist die komplette Darmspiegelung. Dabei wird die Oberfläche der Darmschleimhaut mit einer Kamera visualisiert, der größte Teil der Polypen wird entfernt und zur Untersuchung weitergeleitet. Somit kann man sowohl optisch als auch histologisch mit fast hundertprozentiger Sicherheit auf vorhandene Karzinome testen. Falls die Resultate negativ sind, sollte die nächste Kontrolle in 5 bis 10 Jahren erfolgen, bei Patienten mit KRK Familiengeschichte auch früher [5, 6].

Falls eine Koloskopie nicht möglich ist, zum Beispiel wegen Adhäsionen oder größeren Tumoren, die den Zugang für die Kamera versperren, können auch eine CT oder MRT zum Einsatz kommen. Jedoch sind diese Methoden nicht bei beschwerdefreien Vorsorgeuntersuchungen anzuwenden [5]. Die Aussagekraft ist in diesem Fall kleiner als bei einer Koloskopie. Außerdem können keine Gewebeproben gewonnen werden [6].

Eine weitere Möglichkeit für Vorsorge wäre der Fäkulare Okkultes Blut Test (FOBT). Dieser basiert auf der Erkenntnis, dass Polypen und Karzinome sensibler sind und häufiger bluten. Es kommt zur Blutausscheidung, die jedoch meist nicht mit freiem Auge zu sehen ist. Die Fäzes von drei aufeinander folgenden Darmentleerungen müssen dabei ins Labor zum Untersuchen auf Blut geschickt werden. Da mit diesem Test nur 20% - 30% der Polypen diagnostiziert werden können, soll er jährlich durchgeführt werden. Ein positives Ergebnis bedeutet nicht zwangsläufig Darmkrebs. Es könnte auch durch GI Blutungen anderen Ursprungs, wie zum Beispiel medikamentöser Behandlung, hervorgerufen sein. In diesem Fall ist eine Koloskopie unentbehrlich [5, 6].

1.1.6 Behandlung

Das Vorgehen bei KRK hängt an erster Stelle von dem Stadium der Erkrankung ab. Die einzige Methode, die eine Beseitigung des Tumors ermöglicht, ist der chirurgische Eingriff. Die Effizienz wird dabei durch prä-/postoperative Chemotherapie erhöht [3].

Im Vordergrund der Behandlung vom KRK im fortgeschrittenen Stadium, in dem sich ein Fünftel der Neudiagnostizierten befinden, steht die Chemotherapie. Diese kann zur Linderung der Symptome sowie zur Verbesserung der Lebensqualität führen [3, 9]. Die Einführung von 5-Fluorouracil (5-FU) und oralen Fluoropyrimidinen wie Capecitabine hat sich bei der Medikation von KRK Patienten mit Metastasen als effektiv erwiesen und hat das Gesamtüberleben deutlich erhöht. Dieser Fortschritt wird durch die zusätzliche Gabe von weiteren Medikamenten wie Irinotecan und Oxaliplatin unterstützt [9].

Die genauere Kenntnis der pathophysiologischen Mechanismen bei der Entstehung von KRK hat es ermöglicht, Medikamente zu synthetisieren, die gezielt auf die Unterbrechung der Signalkaskaden gerichtet sind. So finden zum Beispiel die rekombinant hergestellten epidermal growth factor receptor (EGFR)-Antikörper Panitumumab und Cetuximab häufig Einsatz - vorausgesetzt der Patient hat das Kirsten rat sarcoma (KRAS)-Gen vom Wildtyp [9]. Die Unterbrechung der Entwicklung der

Blutgefäße in dem Tumorgewebe wird durch den anti - vascular endothelial growth factor (VEGF)-Antikörper Bevacizumab oder das Fusionsprotein Aflibercept erzielt [2,9].

Je nach Tumorart, Patientenprofil und Nebenwirkungen werden unterschiedliche Kombinationen von Wirkstoffen eingesetzt. So kann man bei Unverträglichkeit gegen die Bolus 5-FU Therapie auf orale Fluoropyrimidine umsteigen oder umgekehrt. Die unterschiedlichen unerwünschten Wirkungen der beiden Medikamente mit demselben Wirkmechanismus ermöglichen es, in vielen Fällen die Behandlung doch nicht abubrechen [10].

1.2 Capecitabin

1.2.1 Eigenschaften und Indikation

Das Fluoropyrimidin Capicitabine wird seit 2001 von Fa Hoffmann – La Roche unter dem Namen Xeloda® in Form von Tabletten - 500 mg und 125 mg – angeboten [11].

Als gezielt entwickeltes Prodrug wird Capicitabine nach oraler Gabe in vivo in drei enzymatischen Schritten zu der aktiven Substanz 5-FU umgewandelt und bietet eine Alternative zur konventionellen 5-FU Infusion an [10, 12]. Als vorteilhaft erweist sich die höhere Selektivität für bestimmte Tumorarten im Vergleich zum umgebenden Gewebe und Blut und die dadurch folgende niedrigere Toxizität [12, 13, 14]. Durch den Umstieg auf orale Einnahme wird die unmittelbare Gefahr vor Infektionen und Thrombosen der intravenösen Verabreichung vermieden. Gleichzeitig wird die Compliance der Patienten erhöht [14].

Capecitabin ist für die Behandlung von KRK mit Metastasen oder als adjuvante Therapie nach operativem Eingriff im dritten Stadium der Erkrankung zugelassen. In Europa hat sich die Kombination mit Oxaliplatin durchgesetzt (XELOX), das auch bei Magenkarzinomen angewendet wird. Patienten mit metastasierenden

Mammakarzinom können ebenso von der Behandlung mit Capecitabin alleine oder mit Docetaxel profitieren [11,15,16, 17].

1.2.2 Pharmakokinetik

Die Dosierung von Capecitabin wird auf Basis der Körperoberfläche berechnet und beträgt im Normalfall bei KRK 1250 mg/m² zweimal täglich für 2 Wochen, danach folgt eine Woche Pause. Diese Zyklen wiederholen sich über 6 Monate [17].

Nach oraler Einnahme (ca. eine halbe Stunde nach einer Mahlzeit empfohlen) erfolgt die Resorption rasch mit $c_{\max}$ ca. 1.5 h für Capecitabin und 2 h für 5-FU [15]. Bevor es zu der wirksamen Verbindung 5-FU umgewandelt wird, unterliegt Capecitabin einigen Metabolisierungsschritten. Zuerst kommt es durch das hepatische Enzym Carboxylesterase zur Bildung von 5'-Desoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR). 5'-DFCR wird im nächsten Schritt durch Cytidineaminase in der Leber und anderen Geweben zu 5'-Desoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR) verarbeitet [13, 15].

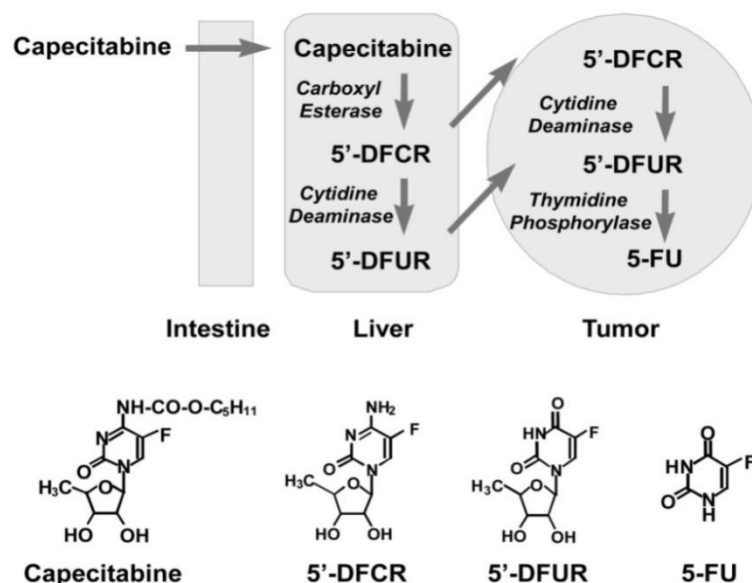


Abbildung 2: Pharmokokinetik von Capecitabin [17]

Erst durch Thymidinphosphorylase (TP) wird 5-FU gebildet. Da dieses Enzym im Tumorgewebe höher expremiert wird, kommt es zur selektiven Bildung der cytotoxischen Substanz im Karzinom [17].

Die Inaktivierung von 5-FU erfolgt durch das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), wodurch Dihydro-5-fluorouracil (FUH2) entsteht. In weiteren Schritten kommt es zur Bildung von 5-Fluoroureidopropionsäure (FUPA), Fluoro-B-alanin (FBAL). Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil durch den Urin. Dadurch wird es klar, dass die Stärke der Wirkung von Capecitabin von dem Verhältnis zwischen TP und DPD – Genexpression abhängt [16, 17].

Ebenso erkennt man, dass die Konzentration von 5-FU im Tumorgewebe von der Aktivierung der Metabolite von Capecitabin abhängt, also von der Aktivität der entsprechenden Enzyme. Maßgebend dafür sind die Bildungskoeffiziente für 5'-DFCR und 5'-DFUR, die über die Fläche unter der Kurve (AUC) der Verbindungen zu berechnen sind [18, 19]:

$$Rh_{CES} = AUC_{DFCR} / AUC_{CCB}$$

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

Dabei bezeichnet R die scheinbare Bildungsrate (apparent formation rate) [19].

1.2.3 Pharmakodynamik

5-FU wird zuerst zu 5-Fluordesoxyuridin-monophosphat (FdUMP), 5-Fluordesoxyuridin-trisphosphat (FdUTP) und 5-Fluorouridin-triphosphat (FUTP) metabolisiert. FdUMP bildet zusammen mit 5,10-Methylenetetrahydrofolat einen kovalenten ternären Komplex mit Thymidilatsynthase (TS) und wirkt somit als „Suzid“-Substrat für das Enzym. Die Bildung von 2'-Desoxythymidilat durch Methylierung von 2'-Desoxyuridylat wird dadurch gehemmt [20, 21]. Der Thymidilatmangel erweist sich als kritisch für die DNA-Synthese [17]. Eine weitere Folge davon ist der erhöhte Spiegel an dUMP. Durch diese Akkumulation kommt es zum Einbau von dUTP in die DNA-Sequenz an falschen Stellen und somit zu Fehlern in deren Struktur [15]. Durch den Einbau von FdUTP in die DNA wird diese weiter geschädigt [13, 20].

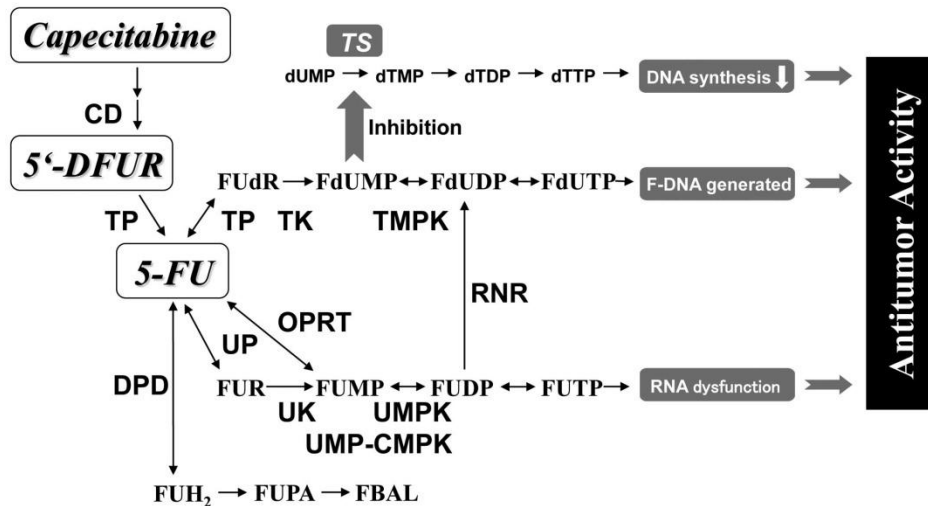


Abbildung 3: CCB – Wirkungsmechanismus und Metabolisierung [13]

FUTP wird mit Hilfe von der RNA-Polymerase in die RNA – Sequenz integriert, was in Fehlern in der m-RNA oder Proteinsynthese resultiert [13, 17, 20].

1.2.4 Nebenwirkungen und Interaktionen

Sehr häufig sind Beschwerden im GI-Trakt wie Übelkeit und Bauchschmerzen bei der Behandlung mit CCB zu beobachten. Bei bis 55% der Patienten tritt Diarrhöe auf. Je nach Schweregrad kann es zu Dosisreduktion oder sogar Unterbrechung der Medikation kommen. Vor allem sollte man eine Dehydrierung vermeiden, die zu Nierenfunktionsstörungen führen kann [15, 17].

Das Hand-Fuß-Syndrom ist typisch für CCB-Patienten und ist gekennzeichnet durch Taubheitsgefühl, Rötung, Schwellung, Schmerzen, Erythem. Im schwerwiegenden Teil (Grad 2 oder 3) sollte man die Medikation bis zur Besserung des Syndroms unterbrechen. Kardiotoxizität, Myelosuppression, Alopecie, Nagelbettstörungen sind weitere Nebenwirkungen, die auftreten können [17].

Da CCB das Isoenzym 2C9 der CYP 450 Familie hemmt, kommt es zum erhöhten Spiegel von Warfarin, das durch dieses Enzym verarbeitet wird. Die gleichzeitige Gabe von Phenytoin sollte eng beobachtet werden, da es auch in diesem Fall zu Akkumulation der Substanz kommen kann [13].

Hemmer der DPD wie Soruvidin können die Toxizität von CCB erhöhen, da der Abbau von 5-FU gehindert wird [16].

1.3 Oxaliplatin

1.3.1 Eigenschaften und Indikation

Oxaliplatin gehört neben Cisplatin und Carboplatin zu der Gruppe der Platinkomplexverbindungen, deren Zytotoxizität seit Ende der 60-er Jahre bekannt ist und anhand der hemmenden Wirkung eines Platindrahts auf das Wachstum von E.coli hergeleitet wurde [22, 23].

Oxaliplatin zählt zu derselben pharmakologischen Gruppe wie Carboplatin und Cisplatin, jedoch fehlt hier die Kreuzresistenz zu denen. Es ist auch ein anderes Spektrum von Indikation und Toxizität zu erwähnen [23]. Cisplatin ist vor allem bei Tumoren im Urogenitalbereich anzuwenden. Dagegen wirkt Oxaliplatin im gastrointestinalen Trakt besser [22, 24].

Oxaliplatin ist zusammen mit 5-FU/Leukovorin zur adjuvanten Therapie von KRK im dritten Stadium (Dukes C) indiziert [25]. Ein synergetischer Effekt zwischen den beiden Regimen ist bekannt [26]. Oxaliplatin ist ebenso bei bereits metastasierendem KRK im Sinne einer palliativen Behandlung zugelassen [25].

1.3.2 Pharmakokinetik und Wirkmechanismus

Die Dosierung von Oxaliplatin beträgt im Normalfall 85 mg/m^2 und wird als 2 bis 6-stündige Infusion angewendet. Das wird jede zweite Woche über 6 Monate wiederholt. Die Infusion darf nicht mit 5-FU direkt vermischt werden [26].

Einmal vom Körper aufgenommen, kommt es zuerst zu einem schnellen Abfall der Blutkonzentration. Darauf folgt eine deutlich langsamere Eliminationsphase mit $t_{1/2}$ von 60 - 80 h. Im Gewebe ist das Metall über Monate nachzuweisen [25].

Im Körper kommt es zur Ersetzung des Oxalats durch zwei Wassermoleküle und somit zur Bildung von positiv geladenen Ionen [23]. Diese binden an das nukleophile Stickstoffatom in Position 7 von Guanin und Adenin [22].

In mehr als 90% der Fälle erfolgt eine Intrastrang-Kreuzvernetzung. Viel seltener sind Interstrangvernetzungen [23]. Diese führen zum falschen oder gar unmöglichen Ablesen der DNA bei der Duplikation und Transkription der Stränge. Apoptose wird eingeleitet. Die Zytotoxizität ist in allen Stadien des Zellzyklus vorhanden [27].

Die gleiche zytotoxische Wirkung bei Oxaliplatin benötigt weniger DNA-Addukte als bei Cisplatin, wodurch auf die stärkere Zytotoxizität des Oxaliplatins zu schließen ist [22, 24]. Aufgrund der voluminöseren Struktur des 1,2-Diaminocyclohexan (DACH) – Restes bei Oxaliplatin im Vergleich zu der $-NH_3$ – Gruppe kommt es zu stärkeren Beugung des Stranges [23].

1.3.3 Nebenwirkungen und Kontraindikation

Die dosislimitierende Nebenwirkung von Oxaliplatin ist – im Gegensatz zu der Nephrotoxizität und Ototoxizität bei Cisplatin und der Myelosuppression bei Carboplatin - die ausgeprägte Neurotoxizität [22]. Diese ist bei der Mehrheit der Patienten als akuter Zustand zu beobachten. Die Schmerzen werden durch Kälte erhöht und von Taubheit der Extremitäten begleitet. Bei ca 15% der Behandelten tritt die chronische Form auf. In diesem Fall ist die Taubheit der Extremitäten unabhängig von Kälte und geht oft mit Sensibilitätsverlust einher. Glutathion kann diese zu großem Teil aufheben [23].

1.4 Cetuximab

Als passende Ergänzung zumXELOX – Regime bietet sich die Behandlung mit dem chimären monoklonalen IgG1-Antikörper Cetuximab (ErbixTM Merck KGaA, Darmstadt, Germany) an, das zur deutlichen Erhöhung der Ansprechrate der

Medikation führt [28, 29]. Von der Behandlung profitieren auch ältere Patienten, die sich dadurch aggressivere Medikamente ersparen können [4].

1.4.1 Indikationen

Cetuximab ist zugelassen zur Behandlung von metastasierendem KRK. Voraussetzung ist die Exprimierung von EGFR. Das KRAS-Gen darf dabei nicht mutiert sein. Es eignet sich sowohl in Kombination mit Chemotherapie als auch als Monotherapie [28, 30]. Des Weiteren wird Cetuximab bei Patienten mit Kopf- und Halsplattenepithelkarzinom angewendet [28].

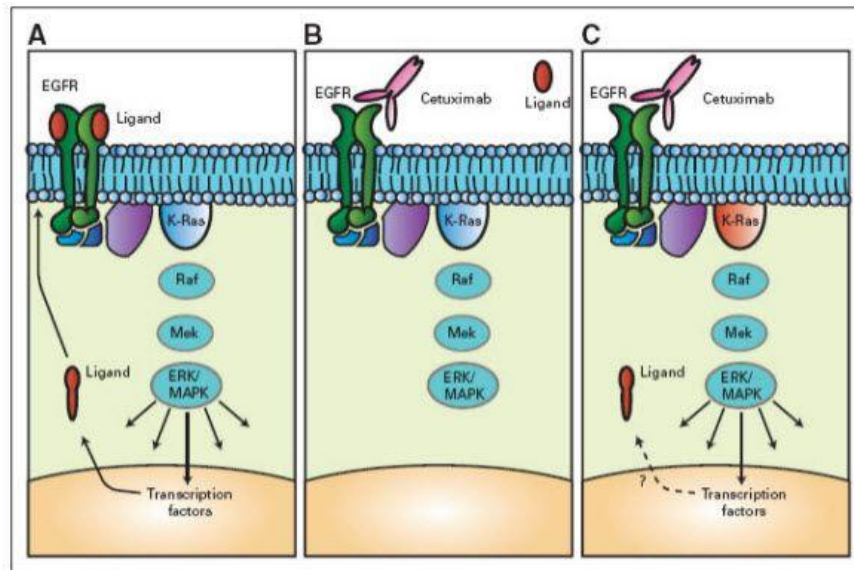
1.4.2 Pharmakokinetik

Cetuximab wird einmal die Woche appliziert. Die Loadingdose beträgt 400 mg/m^2 , nachher wird diese auf 250 mg/m^2 reduziert [30]. Innerhalb von 3 Wochen wird Sättigung in der Plasmakonzentration erreicht. Die Halbwertszeit ist lang und beträgt zwischen 70 und 100 Stunden [28].

1.4.3 Wirkmechanismus

EGFR wird bei ca 70 % der Kolorektalkarzinome überexprimiert. Wenn der EGFR-Ligand an seinen Rezeptor bindet, kommt es zur Dimerisierung und anschließender Autophosphorylierung. Über weitere Proteine wird KRAS aktiviert. Es hat die Funktion einer GTP-ase und leitet das Signal von dem EGFR-Liganden weiter [31]. Es kommt zum Einschalten von Genen, die für die Zellproliferation, Angiogenese, Hemmung der Apoptose, Zellmigration und bei Tumoren auch für Metastasierung zuständig sind [28].

Die Affinität von Cetuximab zu EGFR ist fünf bis zehn mal stärker als die der natürlichen Liganden und somit kommt es zur Unterbrechung der Signalkaskade [28]. Es kommt zur Internalisierung des Rezeptors und im Weiteren zu seiner Downregulierung. Die Wirkung des antineoplastischen Mittels wird durch die Erkennung der Krebszellen durch die Immunabwehr ergänzt. Die Zelle wird von Effektorzellen erkannt und beseitigt [30, 32].



Medscape

Abbildung 4: Cetuximab - Wirkmechanismus und Resistenz durch KRAS Mutation [33]

Da bis 40% der Patienten eine Mutation von KRAS haben, soll vor der Anwendung von Cetuximab darauf getestet werden. Eine Mutation kommt am häufigsten am Codon 12 und 13 und führt zu der von EGFR-unabhängiger Signalleitung durch KRAS [34]. In diesem Fall ist Cetuximab nicht anzuwenden [28].

1.4.4 Nebenwirkungen und Interaktionen

Bei großem Teil der Patienten kommt es zu einer allergischen Reaktion, die während der Infusion oder aber nachher eintritt [35]. Die Infusion darf nur durch erfahrene Ärzte durchgeführt werden und der Patient ist mit Kortikosteroiden und Antihistaminika vorzubehandeln [28].

Hautreaktionen wie Ausschlag, Rötung, Läsion gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen – vor allem wenn in Kombination mit Chemotherapie - und können zu Superinfektionen führen [30].

Die gleichzeitige Gabe von platinhaltigen Medikamenten kann das Risiko von Neutropenie erhöhen. Bei Kombination mit Cetuximab ist auf erhöhte Kardiotoxizität zu achten. Mit den beiden Medikamenten kann es häufiger zu schwerwiegenden GI – Beschwerden wie Diarrhö kommen [28].

2 Rationale

Diese Diplomarbeit befasst sich mit der Analyse der Pharmakokinetik von Capecitabin in Abhängigkeit von der Comedikation. Es wird die Behandlung mit Capecitabin alleine, mit der Doppeltherapie mit Cetuximab und der Dreifachtherapie mit Cetuximab und Oxaliplatin verglichen.

Im Vordergrund der Analyse steht die statistische Auswertung der Daten der klinischen Studie CAPECET in Hinsicht auf die Fläche unter der Kurve von min 0 bis min 120 (AUC_{0-120}) von CCB und dessen Metaboliten 5'-DFCR und 5'-DFUR. Im Weiteren wird die Aktivität von den für die metabolische Aktivierung von CCB zuständigen Enzymen Carboxylesterase und der Cytidineaminase untersucht.

Diese Ergebnisse sowie die Resultate von der Untersuchung weiterer Parameter können zur Verbesserung des Verständnisses in Bezug auf die Wirkungen, Nebenwirkungen und die Sicherheit der entsprechenden Medikation beitragen.

3 Experimenteller Teil

3.1 Studienkonzept

Die klinische Studie "Pharmacokinetics and metabolic activation of Capecitabin when given concomitantly with oxaliplatin and the monoclonal antibody cetuximab" – abgekürzt CAPECET - ist von der Arbeitsgemeinschaft medikamentöser Tumorthherapie (AGMT) gesponsert. Die Daten von 24 Patienten mit K-RAS Wildtyp Kolorektalkarzinom im metastasierten Stadium werden in dieser Studie erfasst.

Die 24 Patienten wurden in 2 Gruppen randomisiert – Arm A und Arm B. Jede Gruppe durchläuft drei Zyklen, bestehend aus jeweils drei Wochen. Die unterschiedlichen Kombinationen der Medikamente werden in Tabelle 1 schematisiert.

Zyklus	1			2			3		
Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Arm A (n = 12)	CCB			CCB			OxPt		
			CTX	CTX			CTX		
Arm B (n = 12)	CCB			CCB			OxPt		
	CTX						CCB		CTX

Tabelle 1: Applikationsschema von Cetuximab, Oxaliplatin, Cetuximab – Arm A und Arm B

Die Dosierung ist wie folgt festgelegt worden:

- Capecitabin: 1000 mg/m² p.o. 2 mal am Tag
- Cetuximab: 400 mg/m² als Anfangsdosis i.v. danach folgt Reduktion auf 250 mg/m², wöchentliche Gabe
- Oxaliplatin: 130 mg/m² i.v.

Blutproben werden am ersten und am fünften Tag jeder ersten Woche der Zyklen abgenommen und analysiert – das heißt Resultate sind von w1d1, w1d5, w4d1, w4d5, w7d1 und w7d5 von jedem Arm vorhanden. Dabei steht w für Woche und d für Tag.

Experimenteller Teil

Die Blutabnahme erfolgt am Tag 1 neun mal über 360 Minuten und am Tag 4 nur vier mal über 120 Minuten (Tabelle 2). Anhand dieser Messungen kann eine Konzentrations-Zeit Kurve von CCB, 5'-DFCR und 5'-DFUR erstellt werden und die entsprechende Fläche unter der Kurve errechnet werden.

	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5	Probe 6	Probe 7	Probe 8	Probe 9
Tag 1 (w1/w4/w7)	0 min	30 min	60 min	120 min	150 min	180 min	240 min	300 min	360 min
Tag 5 (w1/w4/w7)	0 min	30 min	60 min	120 min					

Tabelle 2: Schema der Blutabnahmezeitpunkte

Da die Konzentrationen am Tag 5 nur durch die ersten 120 Minuten in der Analyse erfasst wurden, wird die AUC_{0-120} auch bei Tag 1 berechnet, um die Fläche unter der Kurve beider Messtage innerhalb einer Woche vergleichen zu können.

3.2 Modelle der Datenanalyse

Zur Auswertung der Rohdaten in dieser Diplomarbeit wird die Software GraphPad Prism® 5.1 verwendet.

Die Analyse von AUC_{0-120} erfasst sowohl die Ausgangsverbindung CCB als auch ihre Metabolyte 5'-DFCR und 5'-DFUR. Als Erstes werden die Tage innerhalb von jeder Woche eines Arms miteinander verglichen. Wenn keine signifikanten Unterschiede zu finden sind, können diese Werte für die weiteren Untersuchungen vereint werden. Somit entsteht ein größeres Datenkollektiv und die Aussagekraft der Resultate wird erhöht. Sollte jedoch ein Unterschied zwischen den Tagen bestehen, so nimmt man in den folgenden Schritten die Werte aus Tag 1.

Arm A d1 vs d5		Arm B d1 vs d5	
w1d1	w1d5	w1d1	w1d5
w4d1	w4d5	w4d1	w4d5
w7d1	w7d5	w7d1	w7d5

Tabelle 3: Schema des Vergleichs von AUC_{0-120} Tag 1 versus Tag 5 für Wochen 1/4/7

Im nächsten Schritt kommt es zum Vergleich zwischen Arm A und B Woche für Woche. Zum Schluß wird nach signifikanten Unterschieden zwischen allen Wochen innerhalb eines Arms gesucht.

	Vergleich 4	Vergleich 5
Vergleich 1	ArmA w1	ArmB w1
Vergleich 2	ArmA w4	ArmB w4
Vergleich 3	ArmA w7	ArmB w7

Tabelle 4: Schema der Analyse von AUC_{0-120}

Zusätzliche Aussagekraft über die Pharmakokinetik von CCB liefert die Aktivität der für die Aktivierung zuständigen Enzyme Carboxylesterase und Cytidineaminase. Auf ihre Berechnung wird in Kapitel 1.2.2 näher eingegangen.

Die Auswertung erfolgt hier wie bei AUC_{0-120} : Arm A gegen Arm B in den Wochen 1, 4, und 7. Innerhalb jedes Arms werden die Ergebnisse der drei untersuchten Wochen verglichen.

3.3 Statistik

Um auf Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen schließen zu können, geht man je nach Normalverteilung, Varianz, Anzahl der Gruppen unterschiedlich vor. Auch die Frage, ob die Werte verbunden oder unverbunden sind, spielt eine Rolle bei der Auswahl des Testes [36, 37, 38].

In dieser klinischen Studie ist ein Signifikanzniveau α von 5% bei der Durchführung von den jeweiligen Tests festgelegt worden. Die Ergebnisse der Tests – die p-Werte – sollen also über 0,05 liegen, damit die Nullhypothese bestätigt werden kann. Ist jedoch der p-Wert kleiner als 0,05, so wird diese Hypothese abgelehnt [19].

3.3.1 Bestimmung der Ausreißer

Das Ergebnis bei der Kalkulation der Varianz und der Standardabweichung von einer Datenmenge wird stark von statistischen Ausreißern beeinflusst [39]. Deswegen werden solche Werte mittels Grubbs-Test oder grafisch anhand von Box-Wiskers-Plot bestimmt und bei der weiteren Analyse nicht berücksichtigt [19]. Beim Grubbs-Test betrachtet man den Betrag der Differenz zwischen dem geprüften Wert und dem Mittelwert und dividiert diesen durch die Standardabweichung s .

$$Q = |x - \bar{x}| / s$$

Ist Q größer als der entsprechende tabellarische Wert bei dem festgelegten Signifikanzniveau, so kann man von einem Ausreißer reden [40].

Ein Vorteil bei dem Box-Wiskers-Plot ist die Visualisierung der Außerer in Graphen. Dabei werden die Quartile 1 bis 3 in einer Box umrahmt und in dieser das Median gezeichnet. Ist der Abstand des untersuchten Wertes zur Box größer als $1.5 \times \text{IQR}$ – also die Länge der Box – soll man diesen als Ausreißer von den weiteren Berechnungen ausschließen [41, 42].

3.3.2 Vergleich zwischen zwei Gruppen

Will man auf signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen testen, so muss man zuerst den passenden Test finden. Wie man dabei vorgeht, wird in Abb. 5 schematisch dargestellt.

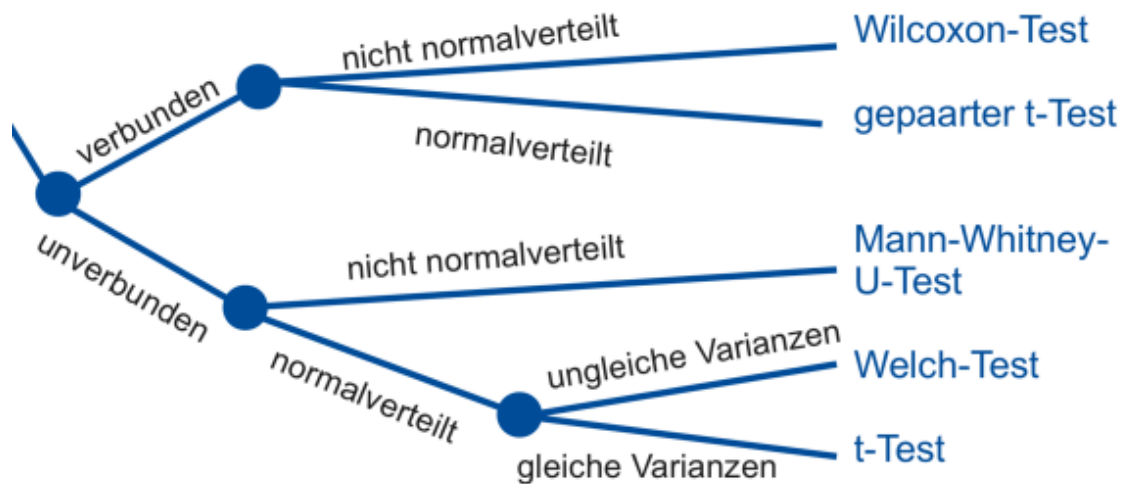


Abbildung 5: Untersuchungsschema auf Unterschiede zwischen zwei Gruppen [37]

Als Erstes ergibt sich die Frage, ob die Gruppen verbunden oder unverbunden sind. Von verbundenen Gruppen spricht man, wenn jeder Wert der einen Datenmenge mit einem definierten Wert der anderen korreliert. Das könnte zum Beispiel sein, wenn die Werte einer Gruppe von Patienten an zwei unterschiedlichen Tagen gemessen werden. So kann bei jedem Patient die erste Messung mit der zweiten verglichen werden [43]. Geht es zum Beispiel um zwei unterschiedliche Kollektive, bei denen die gleichen Parameter untersucht werden, spricht man von ungepaarten Stichproben [44].

Beim nächsten Schritt soll geklärt werden, ob die Messungen normalverteilt sind. Dazu verwendet man den Shapiro-Wilk-Test und den D'Agostino-Pearson-Test [19]. Der Shapiro-Wilk-Test eignet sich gut zur Analyse kleinerer Datenmengen (unter 50) [44]. Bei der Analyse wird der W-Wert berechnet, um eine Entscheidung treffen zu können, ob die Nullhypothese abgelehnt werden kann [45]. Der D'Agostino-Pearson-Test nimmt besondere Rücksicht auf die Schiefe und Kurtosis (Wölbung) der Kurve [46].

Bei verbundenen Gruppen ist die Analyse der Normalverteilung entscheidend für die Auswahl des Testes – falls die Nullhypothese nicht abgelehnt werden kann, wendet man den t-Test für gepaarte Stichproben an. Liegt jedoch keine Normalverteilung vor, so kommt es zur Auswahl des Wilcoxon-Tests [36].

Wenn die Gruppen aber unverbunden sind und nicht normalverteilt, reiht sich die Varianz als weiteres Kriterium bei der Analyse. Ist diese gleich, so benutzt man den t-Test. Ansonsten ergibt sich der Welch-Test als passend [37].

Beim Vergleich der Varianzen zweier Gruppen wird der F-Test angewendet. Es wird die Nullhypothese, dass die beiden Stichproben aus Gruppen mit derselben Varianz gezogen wurden, untersucht [47]. Bei der Berechnung des F-Wertes wird die Varianz zwischen den Gruppen durch diejenige innerhalb der Gruppen dividiert. Je näher der Quotient zu 1 ist, desto homogener sind die Varianzen. Um eine genaue Aussage treffen zu können, wird das Signifanzniveau definiert und der F-Wert wird mit der Tabelle für die entsprechenden Freiheitsgraden verglichen. Wenn F kleiner als der Tabellenwert ist, spricht man von gleicher Varianz [48].

3.3.3 Vergleich zwischen mehr als zwei Gruppen

Wenn zum Vergleich mehr als zwei Stichproben vorliegen, verwendet man andere Tests. Bei der Auswahl des passenden Analyseverfahrens geht man aber ähnlich wie bei der bereits beschriebenen Gegenüberstellung von zwei Gruppen vor. Dies kann man anhand von Abbildung 6 ablesen [36].

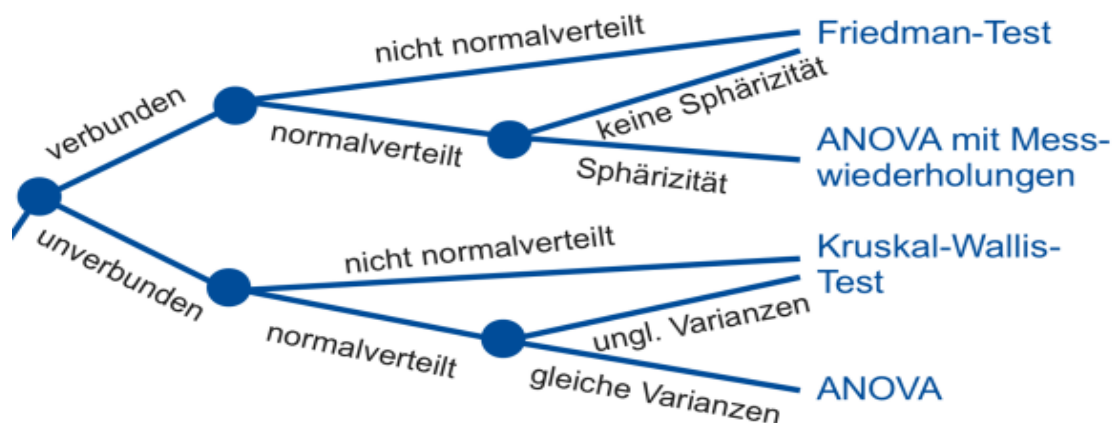


Abbildung 6: Untersuchungsschema auf Unterschied zwischen mehr als zwei Gruppen [38]

Auch hier kommt als Erstes die Unterscheidung zwischen verbundenen und unverbundenen Gruppen. Nachher analysiert man die Verteilungen der Messungen. Wenn sie der Normalität folgen, wird die Homogenität der Varianzen geprüft. Für drei oder mehrere Stichproben verwendet man den Bartlett-Test. Der Vorteil dabei ist, dass die einzelnen Kollektive unterschiedlich groß sein können. Jedoch sollte man auf die Normalität der Verteilung aufpassen, weil der Bartlett-Test besonders sensibel auf Abweichungen reagiert und zu falschen Ergebnissen führen kann [49, 50].

Die Anova-Analyse hat dieselben Kriterien wie der t-Test. Die Gruppen sollen unverbunden sein. Normalverteilung und Homogenität der Varianz sind Voraussetzung für die Durchführung des Tests [51].

Wenn die Nullhypothese bei der Verteilung- oder Varianzanalyse abgelehnt wird, findet bei ungepaarten Stichproben der Kruskal-Wallis-Test Anwendung [36].

3.4 Software

Diese Diplomarbeit wurde mithilfe folgender Software- Programme erstellt:

- Microsoft® Office Word 2007
- Microsoft® Office Excel 2007
- GraphPad Prism® 5.1, GraphPad Software, La Jolla California

4 Resultate

4.1 Area under the curve bis Minute 120 (AUC₀₋₁₂₀)

4.1.1 Datenanalyse CCB

Um auf die Fragestellung, ob die unterschiedliche Medikation Auswirkung auf die Blutwerte der Ausgangsverbindung CCB hat, Antwort zu geben, muss man sich die Ergebnisse von Arm A, Arm B und Arm A vs. Arm B Woche für Woche genauer anschauen.

- Arm A

Arm A CCB AUC ₀₋₁₂₀		w1		w4		w7	
		d1	d5	d1	d5	d1	d5
Rohdaten	Patient 1	295,10	151,90	521,50	169,80	518,40	607,10
	Patient 4	365,00	466,60	562,20	583,00	1117,00	608,90
	Patient 5	143,40	377,10	295,40	79,01	284,80	543,60
	Patient 8	1152,00	353,10	43,31	57,62	1755,00	32,70
	Patient 11	358,40	372,40	180,60	550,00	408,60	132,10
	Patient 12	757,50	915,30	647,00	399,80	132,80	262,50
	Patient 16	563,40	595,00	564,60	468,70	327,60	400,80
	Patient 17	852,80	492,70	292,80	1007,00	296,60	68,49
	Patient 19	653,80	881,10	317,80	267,50	300,00	293,90
	Patient 23	904,80	356,90	8,61	140,60	450,20	174,00
	Patient 24	479,30	452,60	739,30	685,10	1055,00	273,60
	Patient 26	327,00	128,30	329,30	369,00	85,07	763,80
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,6701	Yes P= 0,1662	Yes P=0,7047	Yes P=0,3979	Yes P=0,0978	Yes P=0,5278
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,745	Yes P=0,2898	Yes P=0,6412	Yes P=0,5239	No P=0,0167	Yes P=0,5135
	Are variances significantly different? F-Test	No P=0,2456		No P=0,5481		No P=0,2632	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Unpaired t Test	No P=0,1785		No P=0,8302		No P=0,392	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Paired t Test	No P=0,2023		No P=0,7874		No P=0,5331	

Tabelle 5: CCB, Arm A - Datenanalyse AUC₀₋₁₂₀ d1 vs. d5 für w1/w4/w7

Resultate

Nach dem Ausschließen von jeweils einem Wert in Woche 1 und Woche 7 - 915,30 und 1755,00 (blau markiert in den Rohdaten) kommt es zum Vergleich von Tag 1 und Tag 5 innerhalb jeder Woche.

Bei der ersten Woche kann die Nullhypothese einer Normalverteilung weder durch den D'Agostino-Test noch durch den Shapiro-Wilk-Test abgelehnt werden. Mit einem p-Wert von 0,2023 nach dem F-Test kann man auch von gleicher Varianz sprechen. Dies führt zur Auswahl von einem t-Test. Sowohl der gepaarte als auch der ungepaarte Test zeigen, dass die Daten von den beiden Tagen für die weitere Analyse verbunden werden können.

Zu demselben Ergebnis kommt man auch bei der näheren Untersuchung von Wochen 4 und 7. Zwar zeigt bei w7d1 der Shapiro-Wilk-Test einen Unterschied, was aber nicht durch den D'Agostino-Test bestätigt werden kann. Der t-Test für diese Woche fällt negativ aus.

Nach dem Vereinen von Tag 1 und 5 in allen drei untersuchten Wochen kommt es zum Vergleich der Werte zwischen den Zyklen innerhalb von Arm A. Da hier drei Gruppen vorliegen, geht man bei der Auswahl des Testes nach dem Schema für die Analyse von mehr als zwei Stichproben vor (Kapitel 3.3.3). Die Ergebnisse der Analyse kann man von Tabelle 6 ablesen.

Resultate

Arm A CCB AUC ₀₋₁₂₀		w1		w4		w7	
Rohdaten	Werte aus d1 & d5	295,10	151,90	521,50	169,80	518,40	607,10
		365,00	466,60	562,20	583,00	1117,00	608,90
		143,40	377,10	295,40	79,01	284,80	543,60
		1152,00	353,10	43,31	57,62	1755,00	32,70
		358,40	372,40	180,60	550,00	408,60	132,10
		757,50	915,30	647,00	399,80	132,80	262,50
		563,40	595,00	564,60	468,70	327,60	400,80
		852,80	492,70	292,80	1007,00	296,60	68,49
		653,80	881,10	317,80	267,50	300,00	293,90
		904,80	356,90	8,61	140,60	450,20	174,00
		479,30	452,60	739,30	685,10	1055,00	273,60
		327,00	128,30	329,30	369,00	85,07	763,80
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,5172		Yes P=0,596		No P=0,0322	
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,1286		Yes P=0,5306		Yes P=0,0976	
	Are variances significantly different? Bartlett's statistic	No P=0,8824					
	Are means signif. different? (P < 0.05) One-way analysis of variance	No P=0,3247					
	Are means signif. different? (P < 0.05) Kruskal-Wallis test	No P=0,2227					

Tabelle 6: CCB, Arm A – Datenanalyse von AUC₀₋₁₂₀ w1 vs. w4 vs. w7

Die vereinten Werte werden vom Neuen nach Ausreißern untersucht. Jeweils ein Wert in Wochen 1 und 7 wird ausgeschlossen. Die Stichproben folgen der Normalverteilung laut Shapiro-Wilk-Test. Da Woche 7 aber laut D'Agostino-Test nicht normal verteilt ist, werden hier beide Möglichkeiten überprüft. Im ersten Fall wird One-way-analysis of variance – ANOVA verwendet. Sowohl die ANOVA-Analyse als auch der Kruskal-Wallis-Test, der von inhomogener Verteilung ausgeht, ergeben einen P-Wert höher als 0,05. Beide Tests untermauern die Schlussfolgerung, dass zwischen den Gruppen kein Unterschied besteht.

Die Patienten von Gruppe A weisen also keine signifikanten Änderungen bezüglich AUC₀₋₁₂₀ von CCB während der Behandlung mit CCB alleine in Woche 1, CCB in

Kombination mit Cetuximab in Woche 4 und der Trippeltherapie mit Oxaliplatin und Cetuximab auf. Dies kann man graphisch anhand von dem Box-Wiskers-Plot ablesen.

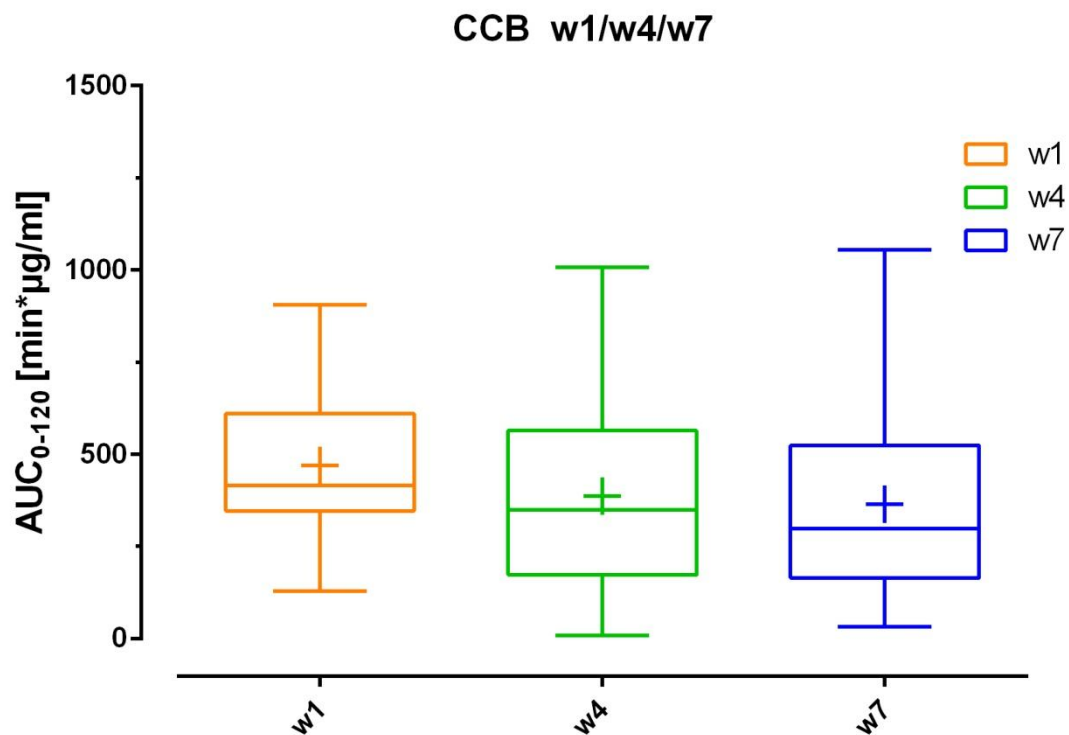


Abbildung 7: CCB, Arm A – Box-Wiskers Plot von AUC_{0-120} w1/w4/w7

- Arm B

Bei der Analyse von Arm B kommt man zu demselben Resultat wie bei Arm A. Kein signifikanter Unterschied ist zwischen den drei Therapiemodellen festzustellen. Die Ergebnisse für Tag 1 und Tag 5 können für alle drei Wochen zusammengelegt werden. Sie folgen der Normalverteilung. Ausnahme macht Woche 1, jedoch nur bei dem Shapiro-Wilk-Test. Da beim D'Agostino-Test die Nullhypothese nicht abgelehnt werden kann und die Analyse der Varianz für Homogenität spricht, wendet man bei allen drei Wochen den t-Test an. (s. Abb. 8)

Resultate

Arm B CCB AUC ₀₋₁₂₀		w1		w4		w7	
		d1	d5	d1	d5	d1	d5
Rohdaten	Patient 2	2316,00	1814,00	475,60	1476,00	1135,00	529,40
	Patient 3	383,90	251,60	369,10	560,00	291,90	366,90
	Patient 6	1089,00	779,30	744,90	556,00	576,70	618,60
	Patient 7	333,00	897,20	808,20	1167,00	628,00	1131,00
	Patient 9	1133,00	1433,00	1095,00	857,60	667,70	696,90
	Patient 14	443,20	343,30	440,60	302,40	319,20	443,10
	Patient 15	249,10	282,90	306,90	255,80	319,50	252,30
	Patient 18	274,30	248,10	271,00	239,90	375,10	389,50
	Patient 20	1081,00	865,00	522,80	2630,00	1688,00	791,50
	Patient 21	73,83	270,50	633,50	1010,00	134,20	918,10
	Patient 22	487,20	413,90	401,30	373,40	553,70	495,50
	Patient 27	80,99	212,70	179,80	426,50	203,90	96,77
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,3511	Yes P=0,0937	Yes P=0,2333	Yes P=0,3886	Yes P=0,0544	Yes P=0,7307
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	No P=0,0247	No P=0,0114	Yes P=0,4869	Yes P=0,1359	Yes P=0,1634	Yes P=0,9935
	Are variances significantly different? F-Test	No P=0,4001		No P=0,1448		No P=0,9368	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Unpaired t Test	No P=0,4852		No P=0,3513		No P=0,4712	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Paired t Test	No P=0,6668		No P=0,2352		No P=0,5424	

Tabelle 7: CCB, Arm B – Datenanalyse AUC₀₋₁₂₀ d1 vs. d5 für w1/w4/w7

Im nächsten Schritt kommt es zur Analyse der Werte der drei neu entstandenen Gruppen für Woche 1, 4 und 7. Im Gegensatz zu Arm A ist der anzuwendende Test eindeutig festgelegt. Die Hypothese für eine Normalverteilung kann sowohl bei Woche 1 als auch bei Woche 4 abgelehnt werden. Dies führt direkt zum Kruskal-Wallis Test, bei dem kein Unterschied zwischen den verglichenen Gruppen festgestellt werden kann.

Resultate

Arm B CCB AUC ₀₋₁₂₀		w1		w4		w7	
Rohdaten	Werte aus d1 & d5	2316,00	1814,00	475,60	1476,00	1135,00	529,40
		383,90	251,60	369,10	560,00	291,90	366,90
		1089,00	779,30	744,90	556,00	576,70	618,60
		333,00	897,20	808,20	1167,00	628,00	1131,00
		1133,00	1433,00	1095,00	857,60	667,70	696,90
		443,20	343,30	440,60	302,40	319,20	443,10
		249,10	282,90	306,90	255,80	319,50	252,30
		274,30	248,10	271,00	239,90	375,10	389,50
		1081,00	865,00	522,80	2630,00	1688,00	791,50
		73,83	270,50	633,50	1010,00	134,20	918,10
		487,20	413,90	401,30	373,40	553,70	495,50
		80,99	212,70	179,80	426,50	203,90	96,77
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	No P=0,0397		Yes P=0,0556		Yes P=0,264	
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	No P=0,0033		No P=0,0193		Yes P=0,2238	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Kruskal-Wallis test	No P=0,7503					

Tabelle 8: CCB, Arm B – Datenanalyse von AUC₀₋₁₂₀ w1 vs. w4 vs. w7

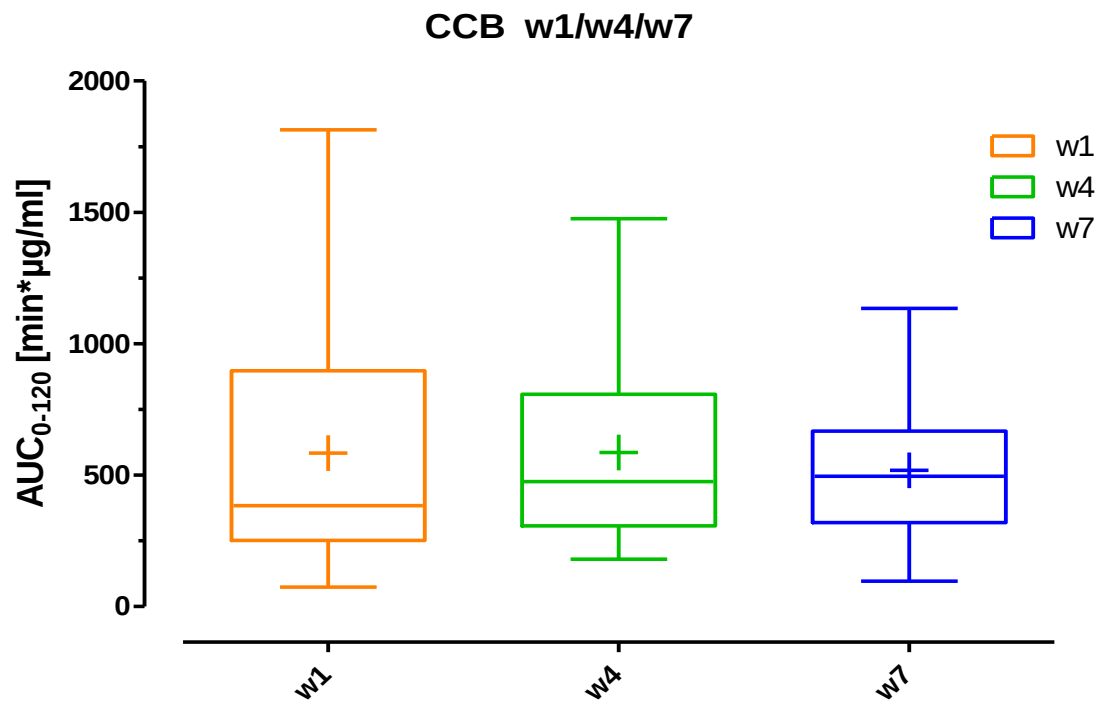


Abbildung 8: CCB, Arm B – Box-Wiskers Plot von AUC₀₋₁₂₀ w1/w4/w7

Resultate

- Arm A vs. Arm B

CCB AUC ₀₋₁₂₀ Arm A vs. Arm B		w1		w4		w7	
		A	B	A	B	A	B
Rohdaten	Werte aus d1 & d5	295,10	2316,00	521,5	475,6	518,4	1135
		365,00	383,90	562,2	369,1	1117	291,9
		143,40	1089,00	295,4	744,9	284,8	576,7
		1152,00	333,00	43,31	808,2	1755	628
		358,40	1133,00	180,6	1095	408,6	667,7
		757,50	443,20	647	440,6	132,8	319,2
		563,40	249,10	564,6	306,9	327,6	319,5
		852,80	274,30	292,8	271	296,6	375,1
		653,80	1081,00	317,8	522,8	300	1688
		904,80	73,83	8,61	633,5	450,2	134,2
		479,30	487,20	739,3	401,3	1055	553,7
		327,00	1814,00	329,3	1476	85,07	529,4
		151,90	251,60	169,8	560	607,1	366,9
		466,60	779,30	583	556	608,9	618,6
		377,10	897,20	79,01	1167	543,6	1131
		353,10	1433,00	57,62	857,6	32,7	696,9
		372,40	343,30	550	302,4	132,1	443,1
		915,30	282,90	399,8	255,8	262,5	252,3
		595,00	248,10	468,7	239,9	400,8	389,5
		492,70	865,00	1007	2630	68,49	791,5
		881,10	270,50	267,5	1010	293,9	918,1
		356,90	413,90	140,6	373,4	174	495,5
		452,60	80,99	685,1	179,8	273,6	203,9
		128,30	212,70	369	426,5	763,8	96,77
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,5172	No P= 0,0397	Yes P=0,596	Yes P= 0,0556	No P=0,0322	Yes P= 0,264
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,1286	No P=0,0033	Yes P=0,5306	No P=0,0193	Yes P=0,0976	Yes P=0,2238
	Are variances significantly different? F-Test	-		No P=0,1619		No P=0,5355	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Unpaired t Test	No (Mann-Whitney-U-Test) P=0,9194		Yes P=0,0274		No P=0,0583	

Tabelle 9: CCB, w1/w4/w7 – Datenanalyse AUC₀₋₁₂₀ Arm A vs Arm B

Nach der Bearbeitung der Daten von Arm A und Arm B soll die Gegenüberstellung der beiden Gruppen zueinander Woche für Woche erfolgen. In diesem Fall sucht man den Test für ungepaarte Proben aus, weil die Werte aus unterschiedlichen Datenkollektiven stammen.

Bei Wochen 4 und 7 wendet man den ungepaarten t-Test an. Die Werte von Arm A für Woche 1 sind dagegen nicht normal verteilt, was die Durchführung von dem Mann-Whitney-U-Test voraussetzt.

Die Datenanalyse zeigt, dass es bei Woche 4 einen signifikanten Unterschied zwischen Arm A und Arm B gibt. Der p-Wert von 0,0274 ist unter dem festgelegten Wert von 0,05, bei dem die Nullhypothese gilt. Abbildung 9 zeigt diesen Unterschied graphisch.

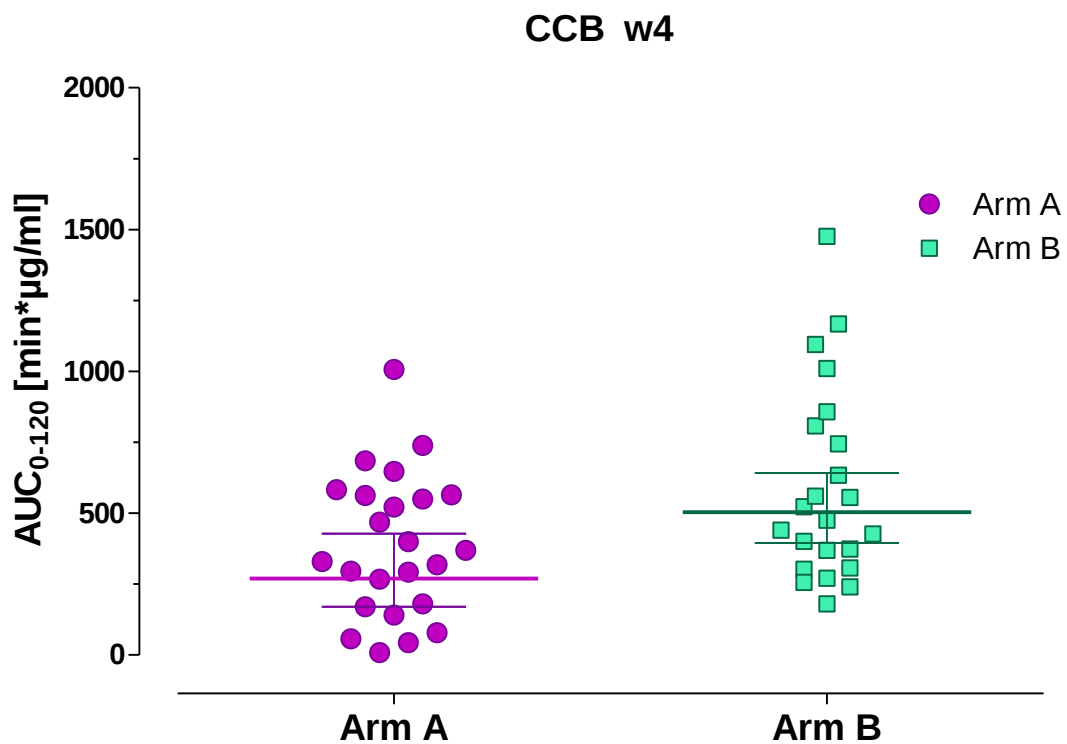


Abbildung 9: CCB, w4 – Werteverteilung von AUC₀₋₁₂₀ Arm A vs Arm B

4.1.2 Datenanalyse 5'-DFCR

Die Analyse von AUC_{0-120} 5'-DFCR erfolgt nach demselben Schema wie von CCB.

- Arm A

Arm A 5'-DFCR AUC_{0-120}		w1		w4		w7	
		d1	d5	d1	d5	d1	d5
Rohdaten	Patient 1	260,8	374,8	482,40	402,80	427,90	320,60
	Patient 4	566,5	975,5	713,10	557,60	634,50	475,00
	Patient 5	68,84	108,8	339,00	43,50	164,10	273,70
	Patient 8	558,9	171,6	22,73	22,07	517,90	11,91
	Patient 11	497,7	420,6	195,40	570,00	335,30	133,50
	Patient 12	722,9	840,8	794,30	387,80	380,00	523,70
	Patient 16	707,7	659,2	622,00	492,20	271,30	276,50
	Patient 17	180,6	166,2	85,07	260,40	129,70	56,91
	Patient 19	349,8	307,7	196,40	331,40	467,90	219,30
	Patient 23	6,915	146,5	6,92	146,50	341,80	76,97
	Patient 24	479,3	401,5	455,30	495,20	668,20	120,80
	Patient 26	408	438,1	363,90	452,80	268,10	545,70
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,6774	Yes P= 0,3389	Yes P=0,5607	Yes P=0,4526	Yes P=0,8487	Yes P=0,465
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,7063	Yes P=0,1314	Yes P=0,6132	Yes P=0,1925	Yes P=0,8756	Yes P=0,3032
	Are variances significantly different? F-Test	No P=0,5694		No P=0,2863		No P=0,7751	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Unpaired t Test	No P=0,8734		No P=0,9205		No P=0,0832	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Paired t Test	No P=0,7578		No P=0,8819		No P=0,094	

Tabelle 10: 5'-DFCR, Arm A – Datenanalyse AUC_{0-120} d1 vs. d5 für w1/w4/ w7

Da bei allen Tagen eine Normalverteilung und homogene Varianz vorliegen, wendet man bei allen drei Gruppen den t-Test an. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zeigt der Test bei keiner der Wochen einen Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 5 in Arm A. Deswegen werden die Daten zusammengelegt und die drei Wochen werden verglichen (Tabelle 11). Die ANOVA-Analyse stellt keinen Unterschied bei den drei Therapieschemata fest.

Resultate

Arm A 5'-DFCR AUC ₀₋₁₂₀		w1		w4		w7	
Rohdaten	Werte aus d1 & d5	260,8	374,8	482,40	402,80	427,90	320,60
		566,5	975,5	713,10	557,60	634,50	475,00
		68,84	108,8	339,00	43,50	164,10	273,70
		558,9	171,6	22,73	22,07	517,90	11,91
		497,7	420,6	195,40	570,00	335,30	133,50
		722,9	840,8	794,30	387,80	380,00	523,70
		707,7	659,2	622,00	492,20	271,30	276,50
		180,6	166,2	85,07	260,40	129,70	56,91
		349,8	307,7	196,40	331,40	467,90	219,30
		6,915	146,5	6,92	146,50	341,80	76,97
		479,3	401,5	455,30	495,20	668,20	120,80
		408	438,1	363,90	452,80	268,10	545,70
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,6095		Yes P=0,596		Yes P=0,482	
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,7042		Yes P=0,4459		Yes P=0,6449	
	Are variances significantly different? Bartlett's statistic	No P=0,3502					
	Are means signif. different? (P < 0.05) One-way analysis of variance	No P=0,3661					

Tabelle 11: 5'-DFCR, Arm A – Datenanalyse AUC₀₋₁₂₀ w1 vs. w4 vs. w7

5'-DFCR w1/w4/w7

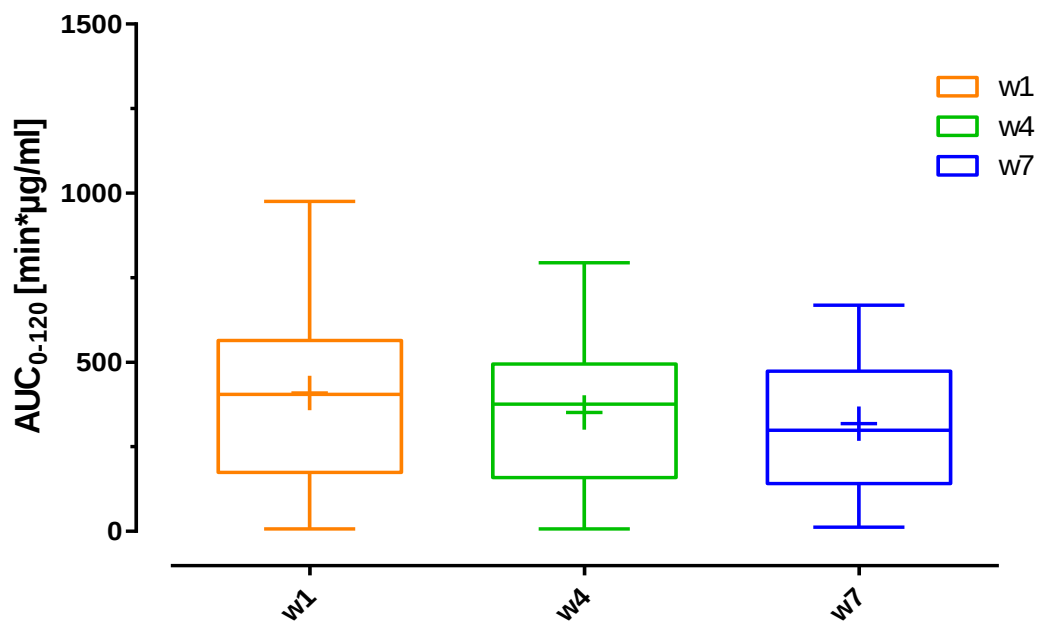


Abbildung 10: 5'-DFCR, Arm A – Box-Wiskers Plot von AUC₀₋₁₂₀ w1 vs. w4 vs. w7

Resultate

- Arm B

Arm B 5'-DFCR AUC ₀₋₁₂₀		w1		w4		w7	
		d1	d5	d1	d5	d1	d5
Rohdaten	Patient 2	863,10	910,30	339,60	857,40	695,50	463,10
	Patient 3	832,40	534,20	678,60	746,90	443,80	504,20
	Patient 6	615,90	635,20	562,60	458,20	511,70	439,00
	Patient 7	531,90	288,40	433,10	457,70	491,80	760,70
	Patient 9	440,40	390,60	378,70	376,80	270,70	205,40
	Patient 14	375,00	238,00	474,20	388,00	416,70	376,20
	Patient 15	1127,00	1077,00	556,10	499,10	663,30	508,50
	Patient 18	389,20	232,90	284,80	412,00	597,20	963,50
	Patient 20	319,90	123,60	293,90	562,80	592,80	463,10
	Patient 21	34,95	423,70	390,00	481,90	149,70	368,60
	Patient 22	1347,00	1089,00	566,40	686,00	381,30	464,60
	Patient 27	161,60	501,90	161,60	501,90	158,60	91,11
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,5808	Yes P=0,4534	Yes P=0,9718	Yes P=0,1803	Yes P=0,6422	Yes P=0,4375
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,6982	Yes P=0,162	Yes P=0,974	Yes P=0,0686	Yes P=0,5048	Yes P=0,285
	Are variances significantly different? F-Test	No P=0,5872		No P=0,9395		No P=0,859	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Unpaired t Test	No P=0,7404		No P=0,0874		No P=0,734	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Paired t Test	No P=0,4563		No P=0,0666		No P=0,8033	

Tabelle 12: 5'-DFCR, Arm B – Datenanalyse von AUC₀₋₁₂₀ d1 vs. d5 für w1/w4/w7

Die bei Arm B durchgeführten t-Tests zeigen, dass auch hier ein größeres Datenkollektiv für jede Woche entstehen kann. Diese sind zwar normalverteilt, die Nullhypothese gleicher Varianz wird aber abgelehnt. Dies führt zur Auswahl von dem Kruskal-Wallis-Test statt ANOVA-Analyse. Man geht mit einem P-Wert von 0,8183 von gleichen Resultaten in Arm B innerhalb der drei Wochen aus. (Tabelle 13)

Resultate

Arm B 5'-DFCR AUC ₀₋₁₂₀		w1		w4		w7	
Rohdaten	Werte aus d1 & d5	863,10	910,30	339,60	857,40	695,50	463,10
		832,40	534,20	678,60	746,90	443,80	504,20
		615,90	635,20	562,60	458,20	511,70	439,00
		531,90	288,40	433,10	457,70	491,80	760,70
		440,40	390,60	378,70	376,80	270,70	205,40
		375,00	238,00	474,20	388,00	416,70	376,20
		1127,00	1077,00	556,10	499,10	663,30	508,50
		389,20	232,90	284,80	412,00	597,20	963,50
		319,90	123,60	293,90	562,80	592,80	463,10
		34,95	423,70	390,00	481,90	149,70	368,60
		1347,00	1089,00	566,40	686,00	381,30	464,60
		161,60	501,90	161,60	501,90	158,60	91,11
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,3387		Yes P=0,4321		Yes P=0,8291	
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,1403		Yes P=0,7824		Yes P=0,5353	
	Are variances significantly different? Bartlett's statistic	Yes P<0,0001					
	Are means signif. different? (P < 0.05) Kruskal-Wallis test	No P=0,8183					

Tabelle 13: 5'-DFCR, Arm B - Datenanalyse AUC₀₋₁₂₀ w1 vs. w4 vs. w7

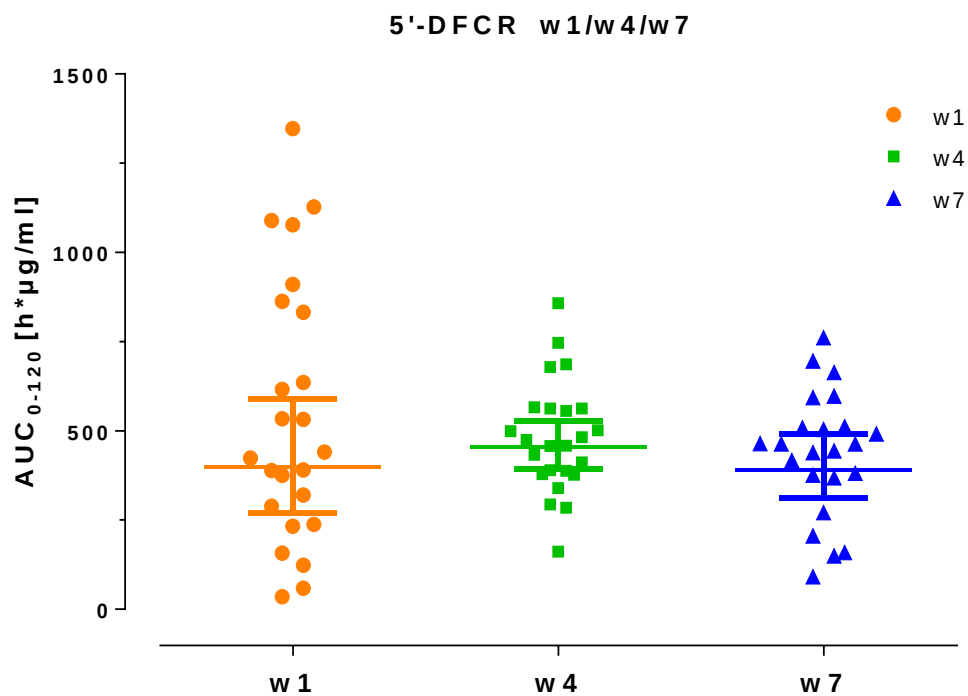


Abbildung 11: 5'-DFCR, Arm B – Werteverteilung von AUC₀₋₁₂₀ w1 vs. w4 vs. w7

Resultate

- Arm A vs. Arm B

5'-DFCR AUC ₀₋₁₂₀ Arm A vs. Arm B		w1		w4		w7	
		A	B	A	B	A	B
Rohdaten	Werte aus d1 & d5	260,8	863,1	482,4	339,6	427,90	695,50
		566,5	832,4	713,1	678,6	634,50	443,80
		68,84	615,9	339	562,6	164,10	511,70
		558,9	531,9	22,73	433,1	517,90	491,80
		497,7	440,4	195,4	378,7	335,30	270,70
		722,9	375	794,3	474,2	380,00	416,70
		707,7	1127	622	556,1	271,30	663,30
		180,6	389,2	85,07	284,8	129,70	597,20
		349,8	319,9	196,4	293,9	467,90	592,80
		6,915	34,95	6,915	390	341,80	149,70
		479,3	1347	455,3	566,4	668,20	381,30
		408	910,3	363,9	857,4	268,10	463,10
		374,8	534,2	402,8	746,9	320,60	504,20
		975,5	635,2	557,6	458,2	475,00	439,00
		108,8	288,4	43,5	457,7	273,70	760,70
		171,6	390,6	22,07	376,8	11,91	205,40
		420,6	238	570	388	133,50	376,20
		840,8	1077	387,8	499,1	523,70	508,50
		659,2	232,9	492,2	412	276,50	963,50
		166,2	123,6	260,4	562,8	56,91	463,10
		307,7	423,7	331,4	481,9	219,30	368,60
		146,5	1089	146,5	686	76,97	464,60
		401,5	59,04	495,2	161,6	120,80	158,60
		438,1	157,7	452,8	501,9	545,70	91,11
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,6095	Yes P=0,3387	Yes P=0,5939	Yes P=0,4321	Yes P=0,482	Yes P=0,8291
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,7042	Yes P=0,1403	Yes P=0,4459	Yes P=0,7824	Yes P=0,6449	Yes P=0,5353
	Are variances significantly different? F-Test	No P=0,0742		No P=0,0844		No P=0,7674	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Unpaired t Test	No P=0,1482		Yes P=0,0254		Yes P=0,0307	

Tabelle 14: 5'-DFCR, w1/w4/w7 – Datenanalyse AUC₀₋₁₂₀ Arm A vs. Arm B

Bei dem Vergleich zwischen den beiden Armen für 5'-DFCR geht man genauso wie bei der Analyse von CCB von ungepaarten Werten aus. Die bestätigte Normalverteilung und die gleiche Varianz bestimmen die Auswahl des t-Tests. Kein Unterschied ist nur bei der ersten Woche festzustellen. In den nächsten zwei Untersuchungen wird die Nullhypothese abgelehnt. Es besteht also ein signifikanter Unterschied zwischen Arm A und Arm B bezüglich der Fläche unter der Kurve von der Zwischensubstanz 5'-DFCR.

Bei Woche 4 ergibt sich ein P-Wert von 0,0254, was unter dem Signifikanzniveau von 0,05 liegt. Die Patienten aus Gruppe A, die im zweiten Zyklus der Studie mit Capecitabin und Cetuximab behandelt wurden, zeigen niedrigere AUC-Werte als diese aus Gruppe B, die nur CCB eingenommen haben. (Abb. 11)

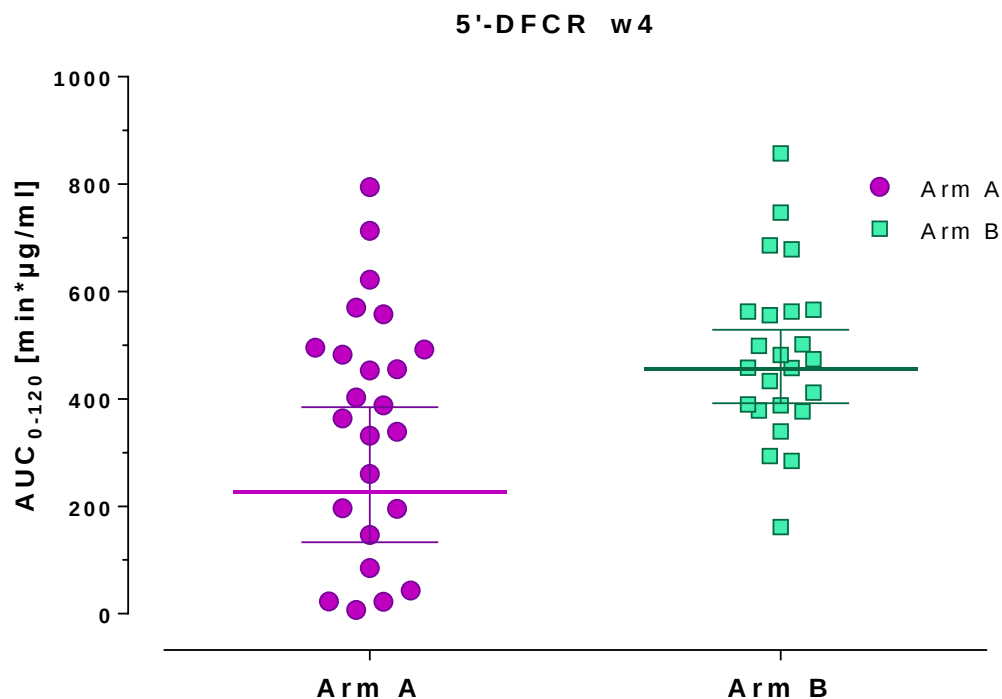


Abbildung 12: 5'-DFCR, w4 – Werteverteilung von AUC₀₋₁₂₀ Arm A vs. Arm B

Resultate

Der p-Wert von 0,0307 in der Analyse von Woche 7 zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Trippeltherapie mit CCB, Cetuximab und Oxaliplatin in Arm A führt zu anderen Ergebnissen in der AUC_{0-120} von 5'-DFCR im Vergleich zu der Medikation mit CCB und Oxaliplatin in Arm B.

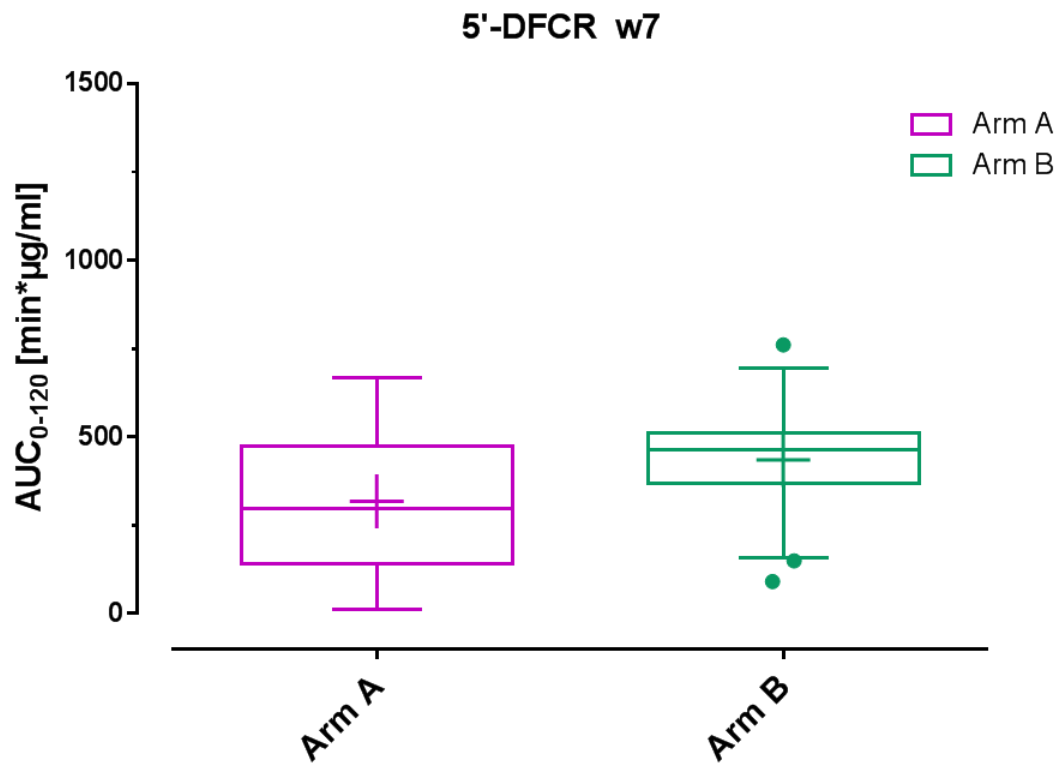


Abbildung 13: 5'-DFCR, w7 – Box-Whiskers Plot von AUC_{0-120} Arm A vs Arm B

4.1.3 Datenanalyse 5'-DFUR

Die dritte Substanz, deren Fläche unter der Kurve bis Minute 120 im Rahmen der Diplomarbeit untersucht wird, ist 5'-DFUR.

- Arm A

Arm A 5'-DFUR AUC ₀₋₁₂₀		w1		w4		w7	
		d1	d5	d1	d5	d1	d5
Rohdaten	Patient 1	72,95	139,10	24,78	4,25	935,00	817,30
	Patient 4	712,20	654,20	877,70	716,10	929,70	880,20
	Patient 5	48,84	134,60	34,95	26,28	211,10	185,00
	Patient 8	452,60	139,50	18,90	23,64	298,20	6,47
	Patient 11	635,70	464,30	224,30	865,80	517,50	260,40
	Patient 12	630,00	704,30	692,60	393,60	434,20	694,80
	Patient 16	656,10	746,00	533,90	840,10	321,20	205,80
	Patient 17	228,70	274,00	201,90	576,40	296,60	96,84
	Patient 19	342,30	346,00	349,30	361,80	651,60	553,60
	Patient 23	10,74	255,40	10,74	255,40	460,20	187,70
	Patient 24	538,70	497,70	455,90	538,60	827,70	182,80
	Patient 26	944,30	1227,00	837,10	1177,00	435,00	1059,00
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,6533	Yes P=0,1045	Yes P=0,3639	Yes P=0,7917	Yes P=0,4161	Yes P=0,3222
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P= 0,4926	Yes P=0,1158	Yes P=0,1195	Yes P=0,6104	Yes P= 0,1222	Yes P=0,083
	Are variances significantly different? F-Test	No P=0,7815		No P=0,628		No P=0,2779	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Unpaired t Test	No P=0,8422		No P=0,3855		No P=0,4394	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Paired t Test	No P=0,5948		No P=0,1222		No P=0,293	

Tabelle 15: 5'-DFUR, Arm A – Datenanalyse von AUC₀₋₁₂₀ d1 vs. d5 für w1/w4/w7

Die Werte aus Tag 1 und Tag 5 können bei jeder der drei analysierten Wochen vereint werden. Dies wird sowohl durch den ungepaarten als auch durch den gepaarten t-Test bestätigt. Da die Nullhypothese weder bei der Normalverteilung noch bei der Homogenität der Varianz abgelehnt wird, können im Laufe der weiteren Analyse die drei größeren Datenkollektive durch die One way analysis of variance untersucht werden. Kein Unterschied ist hier nachweisbar (P=0,8173).

Resultate

Arm A 5'-DFUR AUC ₀₋₁₂₀		w1		w4		w7	
Rohdaten	Werte aus d1 & d5	72,95	139,10	24,78	4,25	935,00	817,30
		712,20	654,20	877,70	716,10	929,70	880,20
		48,84	134,60	34,95	26,28	211,10	185,00
		452,60	139,50	18,90	23,64	298,20	6,47
		635,70	464,30	224,30	865,80	517,50	260,40
		630,00	704,30	692,60	393,60	434,20	694,80
		656,10	746,00	533,90	840,10	321,20	205,80
		228,70	274,00	201,90	576,40	296,60	96,84
		342,30	346,00	349,30	361,80	651,60	553,60
		10,74	255,40	10,74	255,40	460,20	187,70
		538,70	497,70	455,90	538,60	827,70	182,80
		944,30	1227,00	837,10	1177,00	435,00	1059,00
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,4244		Yes P=0,3683		Yes P=0,1853	
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,3014		Yes P=0,0552		Yes P=0,1232	
	Are variances significantly different? Bartlett's statistic	No P=0,773					
	Are means signif. different? (P < 0.05) One-way analysis of variance	No P=0,8173					

Tabelle 16: 5' -DFUR, Arm A – Datenanalyse von AUC₀₋₁₂₀ w1 vs. w4 vs.w7

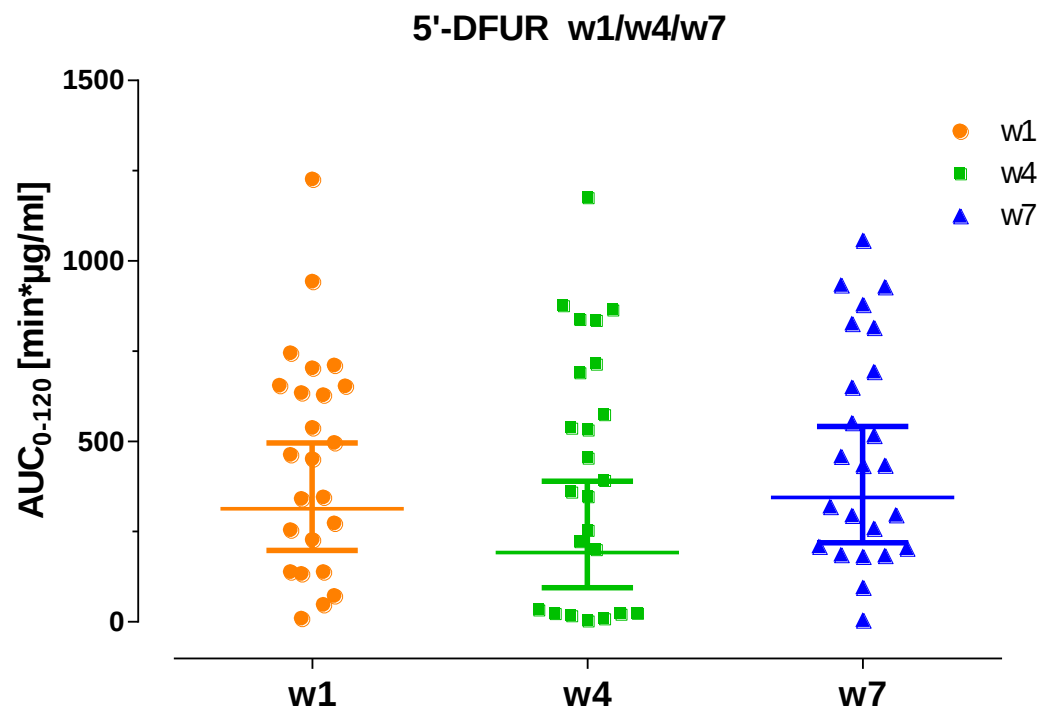


Abbildung 14: 5'-DFUR, Arm A – Werteverteilung von AUC₀₋₁₂₀ w1 vs. w4 vs. w7

Resultate

- Arm B

Zu demselben Ergebnis kommt man, wenn man sich die AUC_{0-120} - Werte von 5'-DFUR anschaut. Die Werte aus Tag 1 und Tag 5 können laut t-Test bei jeder Woche zusammengelegt werden. Die ANOVA – Analyse zeigt keinen Unterschied zwischen den drei Therapieansätzen bei den Patienten aus Arm B - Capecitabin alleine (w4) oder in

Arm B 5'-DFUR AUC_{0-120}		w1		w4		w7	
		d1	d5	d1	d5	d1	d5
Rohdaten	Patient 2	673,8	757,7	260,30	648,50	538,80	487,70
	Patient 3	728	697,4	1062,00	1323,00	607,90	696,80
	Patient 6	439,5	637,6	564,50	377,80	583,40	554,20
	Patient 7	389,1	152,2	373,80	368,50	328,80	545,80
	Patient 9	508,6	470,8	503,10	574,10	532,00	502,00
	Patient 14	641,2	477	598,30	643,70	587,40	530,10
	Patient 15	261,5	253,2	477,50	531,30	458,70	531,80
	Patient 18	346,4	332,2	384,60	422,60	569,50	764,90
	Patient 20	268,4	178,4	218,60	636,80	669,70	716,60
	Patient 21	44,4	591,1	342,80	668,00	125,60	571,60
	Patient 22	434,7	614,3	962,10	828,90	568,30	816,40
	Patient 27	74,81	211,3	186,60	697,40	386,90	124,30
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,8628	Yes P=0,1853	No P=0,044	Yes P=0,9079	Yes P=0,3079	Yes P=0,3427
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,7596	Yes P=0,2817	Yes P=0,2037	Yes P=0,4479	Yes P=0,2352	Yes P=0,0595
	Are variances significantly different? F-Test	No P=0,9605		No P=0,203		No P=0,6677	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Unpaired t Test	No P=0,6022		No P=0,0951		No P=0,0961	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Paired t Test	No P=0,4454		No P=0,0771		No P=0,0875	

Tabelle 17: 5'-DFUR, Arm A – Datenanalyse AUC_{0-120} d1 vs. d5 für w1/w4/w7

Resultate

Arm B 5'-DFUR AUC ₀₋₁₂₀		w1		w4		w7	
Rohdaten	Werte aus d1 & d5	673,8	757,7	260,30	648,50	538,80	487,70
		728	697,4	1062,00	1323,00	607,90	696,80
		439,5	637,6	564,50	377,80	583,40	554,20
		389,1	152,2	373,80	368,50	328,80	545,80
		508,6	470,8	503,10	574,10	532,00	502,00
		641,2	477	598,30	643,70	587,40	530,10
		261,5	253,2	477,50	531,30	458,70	531,80
		346,4	332,2	384,60	422,60	569,50	764,90
		268,4	178,4	218,60	636,80	669,70	716,60
		44,4	591,1	342,80	668,00	125,60	571,60
		434,7	614,3	962,10	828,90	568,30	816,40
		74,81	211,3	186,60	697,40	386,90	124,30
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,221		Yes P=0,7358		Yes P=0,6377	
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,412		Yes P=0,8139		Yes P=0,4858	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Kruskal-Wallis test	No P=0,0757					

Tabelle 18: 5'-DFUR, Arm B - Datenanalyse AUC₀₋₁₂₀ w1 vs. w4 vs. w7

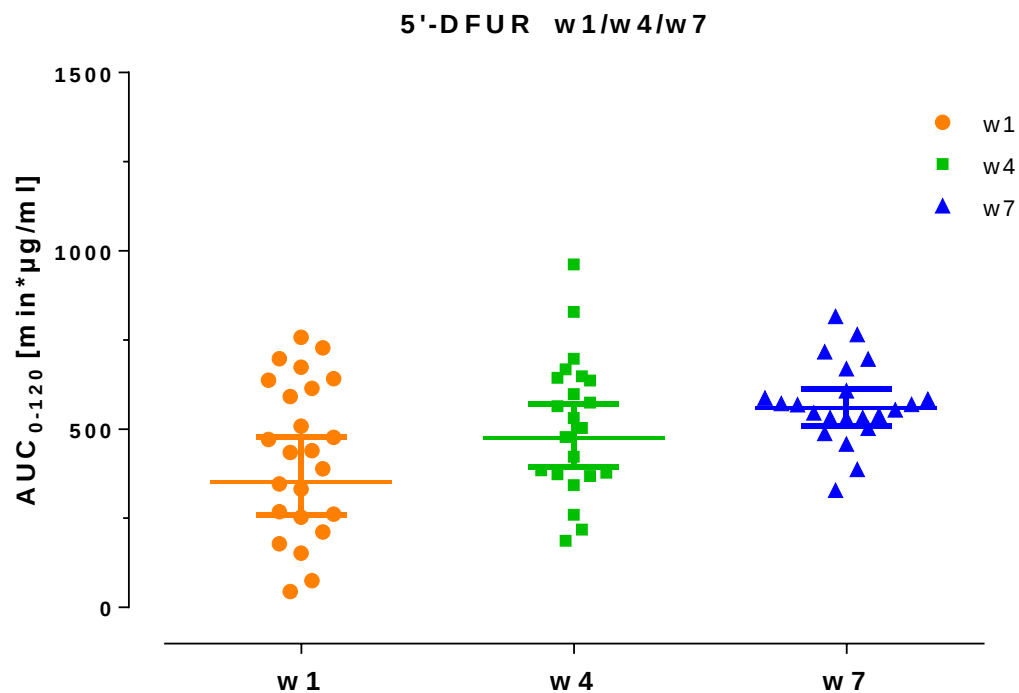


Abbildung 15: 5'-DFUR, Arm B - Werteverteilung von AUC₀₋₁₂₀ w1 vs. w4 vs. w7

Resultate

- Arm A vs. Arm B

DFUR AUC ₀₋₁₂₀ Arm A vs. Arm B		w1		w4		w7	
		A	B	A	B	A	B
Rohdaten	Werte aus d1 & d5	72,95	673,80	24,78	260,3	935	538,8
		712,20	728,00	877,7	1062	929,7	607,9
		48,84	439,50	34,95	564,5	211,1	583,4
		452,60	389,10	18,9	373,8	298,2	328,8
		635,70	508,60	224,3	503,1	517,5	532
		630,00	641,20	692,6	598,3	434,2	587,4
		656,10	261,50	533,9	477,5	321,2	458,7
		228,70	346,40	201,9	384,6	296,6	569,5
		342,30	268,40	349,3	218,6	651,6	669,7
		10,74	44,40	10,74	342,8	460,2	125,6
		538,70	434,70	455,9	962,1	827,7	568,3
		944,30	757,70	837,1	648,5	435	487,7
		139,10	697,40	4,245	1323	817,3	696,8
		654,20	637,60	716,1	377,8	880,2	554,2
		134,60	152,20	26,28	368,5	185	545,8
		139,50	470,80	23,64	574,1	6,465	502
		464,30	477,00	865,8	643,7	260,4	530,1
		704,30	253,20	393,6	531,3	694,8	531,8
		746,00	332,20	840,1	422,6	205,8	764,9
		274,00	178,40	576,4	636,8	96,84	716,6
		346,00	591,10	361,8	668	553,6	571,6
		255,40	614,30	255,4	828,9	187,7	816,4
		497,70	74,81	538,6	186,6	182,8	386,9
		1227,00	211,30	1177	697,4	1059	124,3
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,4244	Yes P=0,221	Yes P=0,3683	Yes P=0,7358	Yes P=0,1853	Yes P=0,6377
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,3014	Yes P=0,412	Yes P=0,0552	Yes P=0,8139	Yes P=0,1232	Yes P=0,4858
	Are variances significantly different? F-Test	No P=0,0911		Yes P=0,0094		Yes P< 0,0001	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Unpaired t Test	No P=0,7153		No (Unpaired t-Test with Welch's correction) P=0,2613		No (Unpaired t-Test with Welch's correction) P=0,1729	

Tabelle 19: 5'-DFUR, w1/w4/ w7 – Datenanalyse von AUC₀₋₁₂₀ Arm A vs. Arm B

Bei der Gegenüberstellung von Arm A und Arm B wendet man wieder Tests für ungepaarte Stichproben. Sowohl der D'Agostino & Pearson -Test als auch der Shapiro-Wilk-Test zeigen bei allen drei Wochen eine Normalverteilung. Da bei Woche 1 der F-Test die Homogenität der Varianz bestätigt, wendet man gleich den ungepaarten t-Test an. Dies ist aber nicht der Fall bei den nächsten zwei Vergleichen. Da die P-Werte mit 0,0094 (w4) und 0,0001 (w7) bei dem F-Test deutlich unter dem Signifikanzniveau von 0,05 liegen, kommt hier der ungepaarte t-Test mit Welch's correction in Frage.

Bei keiner der drei verglichenen Wochen kann ein Unterschied zwischen Arm A und Arm B festgestellt werden, was auch graphisch abzulesen ist.

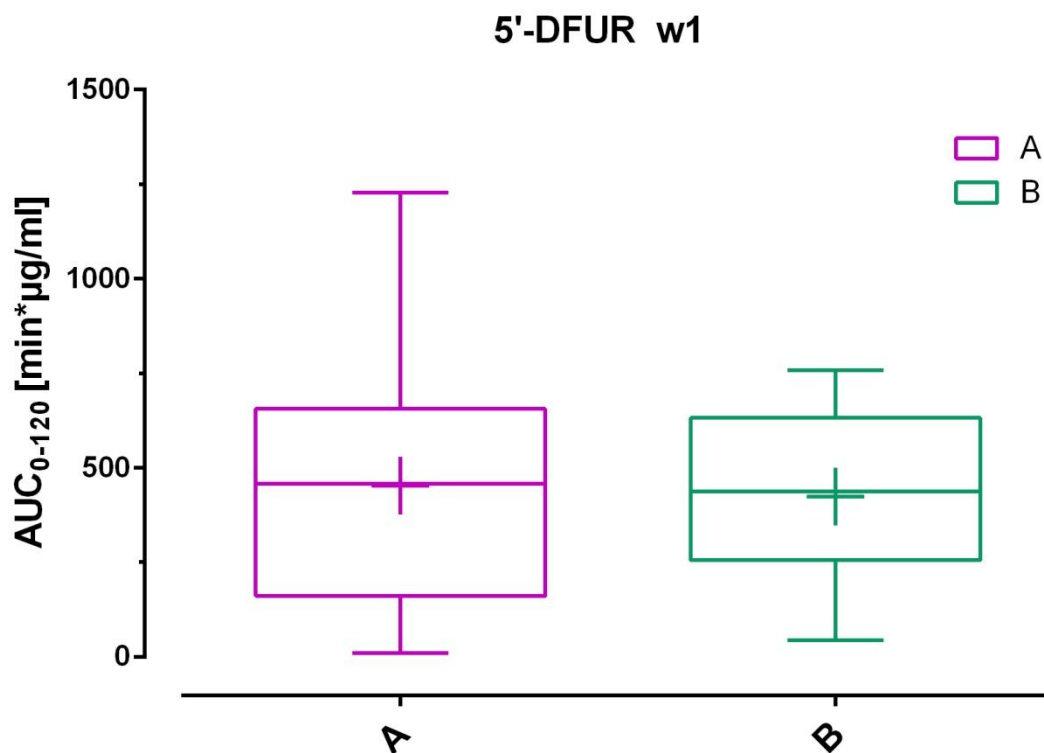


Abbildung 16: 5'-DFUR, w1 – Box-Wiskers Plot von AUC_{0-120} Arm A vs. Arm B

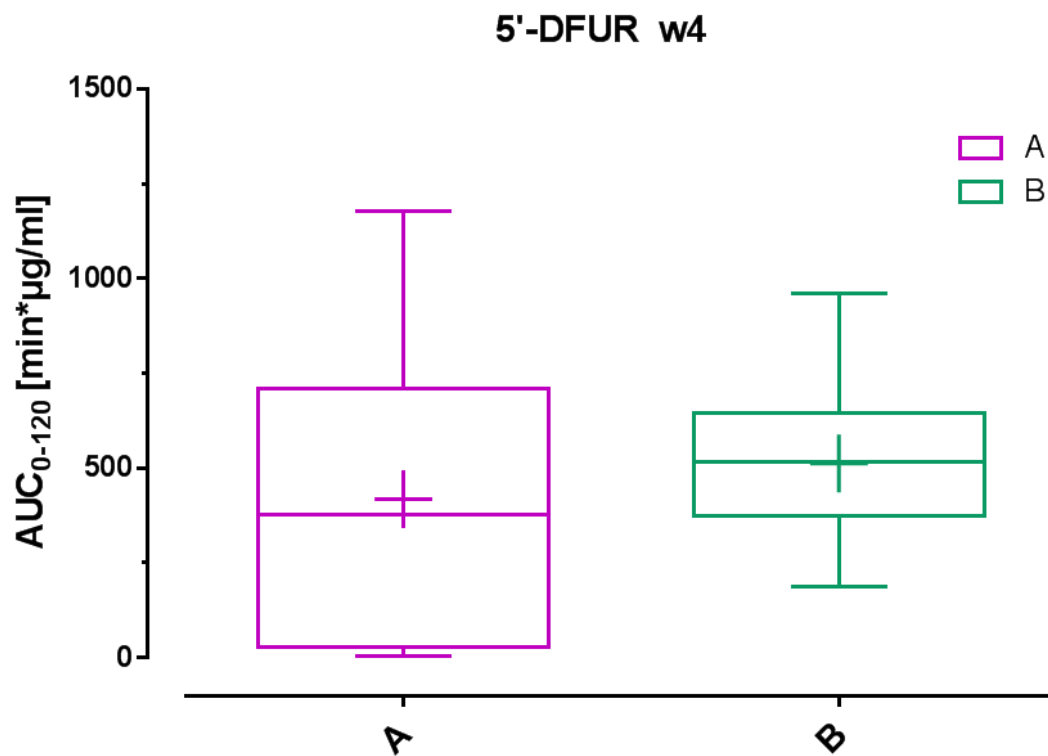


Abbildung 17: 5'-DFUR, w4 – Box-Wiskers Plot von AUC_{0-120} Arm A vs. Arm B

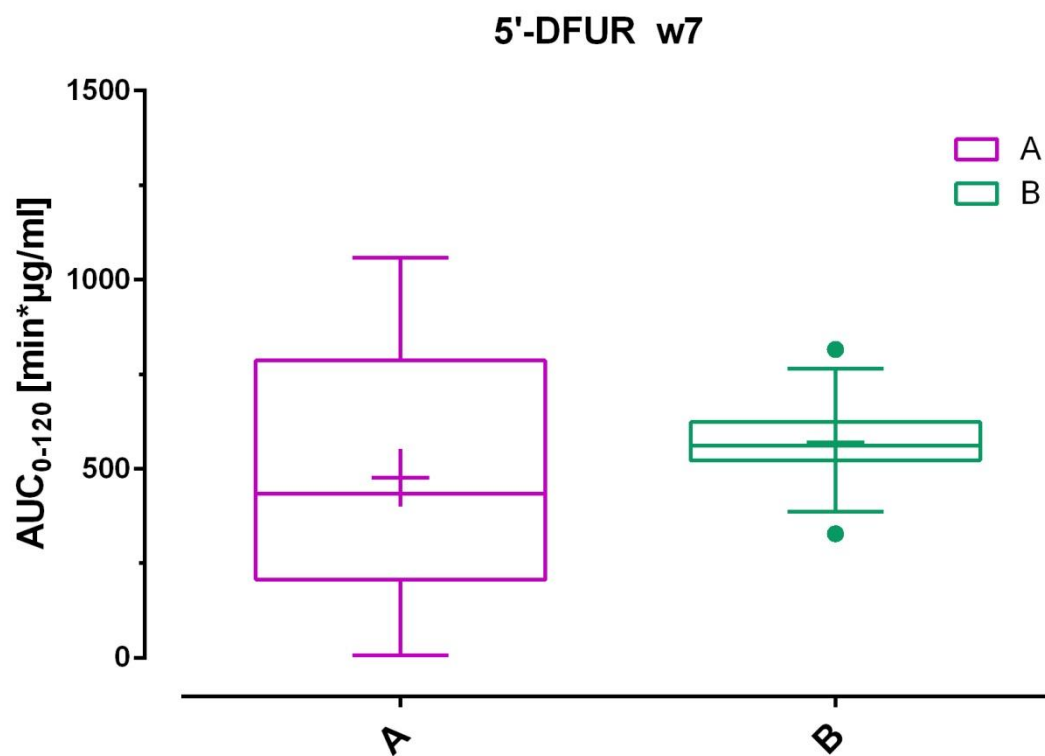


Abbildung 18: 5'-DFUR, w7 – Box-Wiskers Plot von AUC_{0-120} Arm A vs. Arm B

4.2 Metabolische Aktivierung

Ein weiterer wichtiger Parameter im Rahmen der klinischen Studie CAPECET ist die Analyse des Umwandlungsausmaßes von der Ausgangssubstanz CCB über 5'-DFCR bis zur letzten Stufe vor 5-FU – nämlich 5'-DFUR. Die Aktivität der dafür zuständigen Enzyme - Carboxylesterase und Cytidineaminase wird erfaßt. Die Berechnung der Aktivität erfolgt, wie im Kapitel 1.2.2 beschrieben, über die AUC_{0-120} der entsprechenden Substanzen. Folgende Formeln werden dazu verwendet:

$$RhCES = AUC_{DFCR} / AUC_{CCB}$$

$$RcytDA = AUC_{DFUR} / AUC_{DFCR}$$

Die Werte werden in Tabelle 21 und Tabelle 22 berechnet und im Weiteren mittels PrismPad 5 untersucht. Dabei geht man wie bei der Analyse von AUC_{0-120} vor. Als Erstes werden die Werte für das jeweilige Enzym aus Tag 1 mit diesen aus Tag 5 verglichen und falls möglich vereint. Dann erfolgt der Vergleich innerhalb der drei Wochen jedes Armes und zum Schluss auch die Gegenüberstellung von Arm A gegen Arm B Woche für Woche.

Resultate

Arm A		Pat.1	Pat.4	Pat.5	Pat.8	Pat.11	Pat.12	Pat.16	Pat.17	Pat.19	Pat.23	Pat.24	Pat.26
w1d1	AUC 5'-DFUR	72,95	712,2	48,84	452,6	635,7	630	656,1	228,7	342,3	10,74	538,7	944,3
	AUC 5'-DFCR	260,8	566,5	68,84	558,9	497,7	722,9	707,7	180,6	349,8	6,915	479,3	408
	AUC CCB	295,1	365	143,4	1152	358,4	757,5	563,4	852,8	653,8	904,8	479,3	327
	RhCES	0,88	1,55	0,48	0,49	1,39	0,95	1,26	0,21	0,54	0,01	1,00	1,25
	RcytDA	0,28	1,26	0,71	0,81	1,28	0,87	0,93	1,27	0,98	1,55	1,12	2,31
w1d5	AUC 5'-DFUR	139,1	654,2	134,6	139,5	464,3	704,3	746	274	346	255,4	497,7	1227
	AUC 5'-DFCR	374,8	975,5	108,8	171,6	420,6	840,8	659,2	166,2	307,7	146,5	401,5	438,1
	AUC CCB	151,9	466,6	377,1	353,1	372,4	915,3	595	492,7	881,1	356,9	452,6	128,3
	RhCES	2,47	2,09	0,29	0,49	1,13	0,92	1,11	0,34	0,35	0,41	0,89	3,41
	RcytDA	0,37	0,67	1,24	0,81	1,10	0,84	1,13	1,65	1,12	1,74	1,24	2,80
w4d1	AUC 5'-DFUR	24,78	877,7	34,95	18,9	224,3	692,6	533,9	201,9	349,3	10,74	455,9	837,1
	AUC 5'-DFCR	482,4	713,1	339	22,73	195,4	794,3	622	85,07	196,4	6,915	455,3	363,9
	AUC CCB	521,5	562,2	295,4	43,31	180,6	647	564,6	292,8	317,8	8,61	739,3	329,3
	RhCES	0,93	1,27	1,15	0,52	1,08	1,23	1,10	0,29	0,62	0,80	0,62	1,11
	RcytDA	0,05	1,23	0,10	0,83	1,15	0,87	0,86	2,37	1,78	1,55	1,00	2,30
w4d5	AUC 5'-DFUR	4,245	716,1	26,28	23,64	865,8	393,6	840,1	576,4	361,8	255,4	538,6	1177
	AUC 5'-DFCR	402,8	557,6	43,5	22,07	570	387,8	492,2	260,4	331,4	146,5	495,2	452,8
	AUC CCB	169,8	583,0	79,0	57,6	550,0	399,8	468,7	1007,0	267,5	140,6	685,1	369,0
	RhCES	2,37	0,96	0,55	0,38	1,04	0,97	1,05	0,26	1,24	1,04	0,72	1,23
	RcytDA	0,01	1,28	0,60	1,07	1,52	1,01	1,71	2,21	1,09	1,74	1,09	2,60
w7d1	AUC 5'-DFUR	935	929,7	211,1	298,2	517,5	434,2	321,2	296,6	651,6	460,2	827,7	435
	AUC 5'-DFCR	427,9	634,5	164,1	517,9	335,3	380	271,3	129,7	467,9	341,8	668,2	268,1
	AUC CCB	518,4	1117	284,8	1755	408,6	132,8	327,6	296,6	300	450,2	1055	85,07
	RhCES	0,83	0,57	0,58	0,30	0,82	2,86	0,83	0,44	1,56	0,76	0,63	3,15
	RcytDA	2,19	1,47	1,29	0,58	1,54	1,14	1,18	2,29	1,39	1,35	1,24	1,62
w7d5	AUC 5'-DFUR	817,3	880,2	185	6,465	260,4	694,8	205,8	96,84	553,6	187,7	182,8	1059
	AUC 5'-DFCR	320,6	475	273,7	11,91	133,5	523,7	276,5	56,91	219,3	76,97	120,8	545,7
	AUC CCB	607,1	608,9	543,6	32,7	132,1	262,5	400,8	68,49	293,9	174	273,6	763,8
	RhCES	0,53	0,78	0,50	0,36	1,01	2,00	0,69	0,83	0,75	0,44	0,44	0,71
	RcytDA	2,55	1,85	0,68	0,54	1,95	1,33	0,74	1,70	2,52	2,44	1,51	1,94

Tabelle 20: Arm A - Berechnung von RhCES und RcytDA

Resultate

Arm B		Pat.2	Pat.3	Pat.6	Pat.7	Pat.9	Pat.14	Pat.15	Pat.18	Pat.20	Pat.21	Pat.22	Pat. 27
w1d1	AUC 5'-DFUR	673,8	728	439,5	389,1	508,6	641,2	261,5	346,4	268,4	44,4	434,7	74,81
	AUC 5'-DFCR	863,1	832,4	615,9	531,9	440,4	375	1127	389,2	319,9	34,95	1347	59,04
	AUC CCB	2316	383,9	1089	333	1133	443,2	249,1	274,3	1081	73,83	487,2	80,99
	RhCES	0,37	2,17	0,57	1,60	0,39	0,85	4,52	1,42	0,30	0,47	2,76	0,73
	RcytDA	0,78	0,87	0,71	0,73	1,15	1,71	0,23	0,89	0,84	1,27	0,32	1,27
w1d5	AUC 5'-DFUR	757,7	697,4	637,6	152,2	470,8	477	253,2	332,2	178,4	591,1	614,3	211,3
	AUC 5'-DFCR	910,3	534,2	635,2	288,4	390,6	238	1077	232,9	123,6	423,7	1089	157,7
	AUC CCB	1814	251,6	779,3	897,2	1433	343,3	282,9	248,1	865	270,5	413,9	212,7
	RhCES	0,50	2,12	0,82	0,32	0,27	0,69	3,81	0,94	0,14	1,57	2,63	0,74
	RcytDA	0,83	1,31	1,00	0,53	1,21	2,00	0,24	1,43	1,44	1,40	0,56	1,34
w4d1	AUC 5'-DFUR	260,3	1062	564,5	373,8	503,1	598,3	477,5	384,6	218,6	342,8	962,1	186,6
	AUC 5'-DFCR	339,6	678,6	562,6	433,1	378,7	474,2	556,1	284,8	293,9	390	566,4	161,6
	AUC CCB	475,6	369,1	744,9	808,2	1095	440,6	306,9	271	522,8	633,5	401,3	179,8
	RhCES	0,71	1,84	0,76	0,54	0,35	1,08	1,81	1,05	0,56	0,62	1,41	0,90
	RcytDA	0,77	1,56	1,00	0,86	1,33	1,26	0,86	1,35	0,74	0,88	1,70	1,15
w4d5	AUC 5'-DFUR	648,5	1323	377,8	368,5	574,1	643,7	531,3	422,6	636,8	668	828,9	697,4
	AUC 5'-DFCR	857,4	746,9	458,2	457,7	376,8	388	499,1	412	562,8	481,9	686	501,9
	AUC CCB	1476	560	556	1167	857,6	302,4	255,8	239,9	2630	1010	373,4	426,5
	RhCES	0,58	1,33	0,82	0,39	0,44	1,28	1,95	1,72	0,21	0,48	1,84	1,18
	RcytDA	0,76	1,77	0,82	0,81	1,52	1,66	1,06	1,03	1,13	1,39	1,21	1,39
w7d1	AUC 5'-DFUR	538,8	607,9	583,4	328,8	532	587,4	458,7	569,5	669,7	125,6	568,3	386,9
	AUC 5'-DFCR	695,5	443,8	511,7	491,8	270,7	416,7	663,3	597,2	592,8	149,7	381,3	158,6
	AUC CCB	1135	291,9	576,7	628	667,7	319,2	319,5	375,1	1688	134,2	553,7	203,9
	RhCES	0,61	1,52	0,89	0,78	0,41	1,31	2,08	1,59	0,35	1,12	0,69	0,78
	RcytDA	0,77	1,37	1,14	0,67	1,97	1,41	0,69	0,95	1,13	0,84	1,49	2,44
w7d5	AUC 5'-DFUR	487,7	696,8	554,2	545,8	502	530,1	531,8	764,9	716,6	571,6	816,4	124,3
	AUC 5'-DFCR	463,1	504,2	439	760,7	205,4	376,2	508,5	963,5	463,1	368,6	464,6	91,11
	AUC CCB	529,4	366,9	618,6	1131	696,9	443,1	252,3	389,5	791,5	918,1	495,5	96,77
	RhCES	0,87	1,37	0,71	0,67	0,29	0,85	2,02	2,47	0,59	0,40	0,94	0,94
	RcytDA	1,05	1,38	1,26	0,72	2,44	1,41	1,05	0,79	1,55	1,55	1,76	1,36

Tabelle 21: Arm B - Berechnung von RhCES und RcytDA

4.2.1 RhCES

- Arm A

Arm A RhCES		w1		w4		w7	
		d1	d5	d1	d5	d1	d5
Rohdaten	Patient 1	0,88	2,47	0,93	2,37	0,83	0,53
	Patient 4	1,55	2,09	1,27	0,96	0,57	0,78
	Patient 5	0,48	0,29	1,15	0,55	0,58	0,5
	Patient 8	0,49	0,49	0,52	0,38	0,3	0,36
	Patient 11	1,39	1,13	1,08	1,04	0,82	1,01
	Patient 12	0,95	0,92	1,23	0,97	2,86	2
	Patient 16	1,26	1,11	1,1	1,05	0,83	0,69
	Patient 17	0,21	0,34	0,29	0,26	0,44	0,83
	Patient 19	0,54	0,35	0,62	1,24	1,56	0,75
	Patient 23	0,01	0,41	0,8	1,04	0,76	0,44
	Patient 24	1	0,89	0,62	0,72	0,63	0,44
	Patient 26	1,25	3,41	1,11	1,23	3,15	0,71
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,6122	Yes P=0,0758	Yes P=0,4933	Yes P=0,4614	No P=0,0066	Yes P=0,7982
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,7576	No P=0,0188	Yes P=0,2464	Yes P=0,146	Yes P=0,0557	Yes P=0,6593
	Are variances significantly different? F-Test	Yes P=0,0262		No P=0,8703		No P=0,114	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Unpaired t Test	-		No P=0,7981		No P=0,4549	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Paired t Test	No (Wilcoxon- Test) P=0,5195		No P=0,7459		No P=0,3829	

Tabelle 22: RhCES, ArmA – Datenanalyse d1 vs. d5 für w1/w4/ w7

Die Analyse von Tag 1 vs. Tag 5 zeigt, dass bei allen drei Wochen ein größeres Datenkollektiv geschaffen werden kann. Da die Varianz zwischen den Tagen bei Woche 1 nicht gleich ist, verwendet man für den gepaarten Vergleich den Wilcoxon-Test. Nach dem Vereinen der Resultate zeigen die Werte aus Woche 7 unhomogene Verteilung, was zur Auswahl des Kruskal-Walis-Tests führt. Man geht bei einem Ergebnis von $P=0,1359$ von gleicher Aktivität der Cytidineaminase bei den unterschiedlichen Therapieschemata innerhalb von Arm A aus.

Resultate

Arm A RhCES		w1		w4		w7	
Rohdaten	Werte aus d1 & d5	0,88	2,47	0,93	2,37	0,83	0,53
		1,55	2,09	1,27	0,96	0,57	0,78
		0,48	0,29	1,15	0,55	0,58	0,5
		0,49	0,49	0,52	0,38	0,3	0,36
		1,39	1,13	1,08	1,04	0,82	1,01
		0,95	0,92	1,23	0,97	2,86	2
		1,26	1,11	1,1	1,05	0,83	0,69
		0,21	0,34	0,29	0,26	0,44	0,83
		0,54	0,35	0,62	1,24	1,56	0,75
		0,01	0,41	0,8	1,04	0,76	0,44
		1	0,89	0,62	0,72	0,63	0,44
		1,25	3,41	1,11	1,23	3,15	0,71
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,076		Yes P=0,2308		No P=0,0005	
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,0976		No P=0,0355		No P=0,0117	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Kruskal-Wallis of Anova	No P=0,1359					

Tabelle 23: RhCES, Arm A – Datenanalyse w1 vs. w4 vs. w7

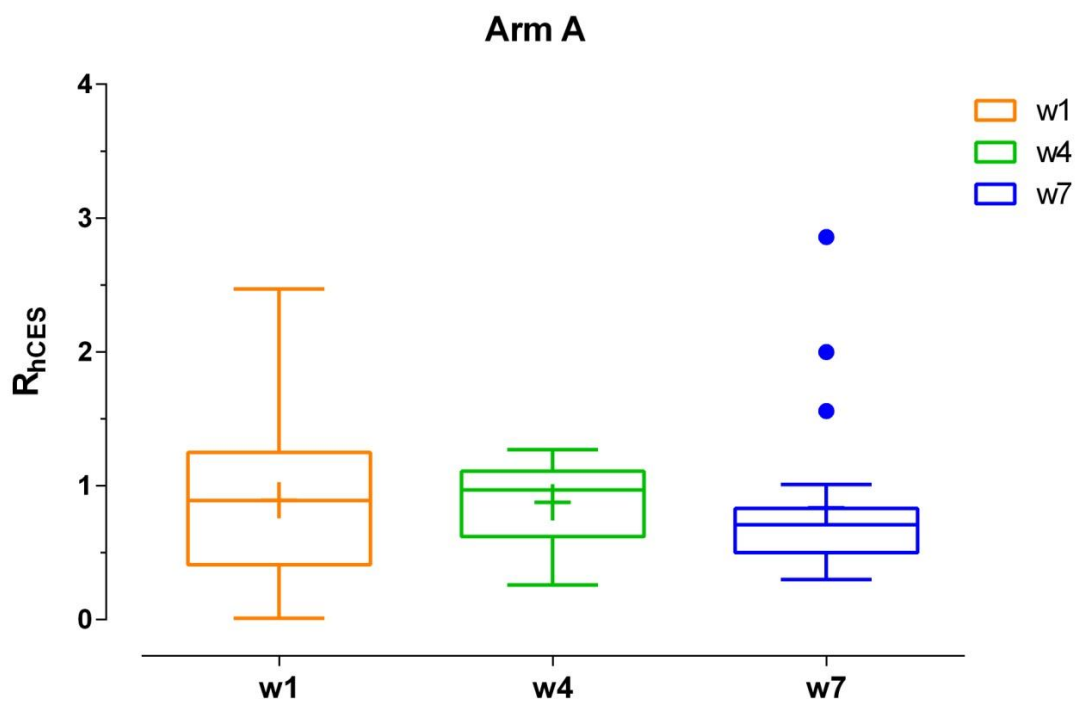


Abbildung 19: RhCES, Arm A - Box-Wiskers-Plot von w1 vs. w4 vs. w7

Resultate

- Arm B

Arm B RhCES		w1		w4		w7	
		d1	d5	d1	d5	d1	d5
Rohdaten	Patient 2	0,37	0,5	0,71	0,58	0,61	0,87
	Patient 3	2,17	2,12	1,84	1,33	1,52	1,37
	Patient 6	0,57	0,82	0,76	0,82	0,89	0,71
	Patient 7	1,6	0,32	0,54	0,39	0,78	0,67
	Patient 9	0,39	0,27	0,35	0,44	0,41	0,29
	Patient 14	0,85	0,69	1,08	1,28	1,31	0,85
	Patient 15	4,52	3,81	1,81	1,95	2,08	2,02
	Patient 18	1,42	0,94	1,05	1,72	1,59	2,47
	Patient 20	0,3	0,14	0,56	0,21	0,35	0,59
	Patient 21	0,47	1,57	0,62	0,48	1,12	0,4
	Patient 22	2,76	2,63	1,41	1,84	0,69	0,94
	Patient 27	0,73	0,74	0,9	1,18	0,78	0,94
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,2224	Yes P=0,0548	Yes P=0,4182	Yes P=0,2537	Yes P=0,5107	Yes P=0,0512
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	No P=0,0442	No P=0,0318	Yes P=0,1671	Yes P=0,2569	Yes P=0,5103	No P=0,0373
	Are variances significantly different? F-Test	No P=0,344		No P=0,4738		No P=0,4953	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Unpaired t Test	No P=0,7108		No P=0,8303		No P=0,9973	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Paired t Test	No P=0,6439		No P=0,6157		No P=0,9944	

Tabelle 24: RhCES, Arm B - Datenanalyse d1 vs. d5 für w1/ w4/ w7

Die Ergebnisse für Arm B sind ähnlich wie bei Arm A. Die durchgeführten t-Tests zeigen keinen Unterschied. Die somit entsandenen größeren Gruppen können anhand der ANOVA-Analyse bearbeitet werden. Ein p-Wert von 0,8013 zeigt deutlich, dass die drei Therapiekonzepte keine Änderung in der Aktivität der Carboxylesterase bei den Patienten aus Arm B hervorrufen.

Resultate

Arm B RhCES		w1		w4		w7	
Rohdaten	Werte aus d1 & d5	0,37	0,5	0,71	0,58	0,61	0,87
		2,17	2,12	1,84	1,33	1,52	1,37
		0,57	0,82	0,76	0,82	0,89	0,71
		1,6	0,32	0,54	0,39	0,78	0,67
		0,39	0,27	0,35	0,44	0,41	0,29
		0,85	0,69	1,08	1,28	1,31	0,85
		4,52	3,81	1,81	1,95	2,08	2,02
		1,42	0,94	1,05	1,72	1,59	2,47
		0,3	0,14	0,56	0,21	0,35	0,59
		0,47	1,57	0,62	0,48	1,12	0,4
		2,76	2,63	1,41	1,84	0,69	0,94
		0,73	0,74	0,9	1,18	0,78	0,94
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,1128		Yes 0,1486		Yes P=0,0577	
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	No P=0,0045		Yes P=0,0626		No P=0,0200	
	Are variances significantly different? Bartlett's statistic	No P=0,1809					
	Are means signif. different? (P < 0.05) 1way ANOVA	No P=0,8013					

Tabelle 25: RhCES, Arm B – Datenanalyse w1 vs. w4 vs. w7

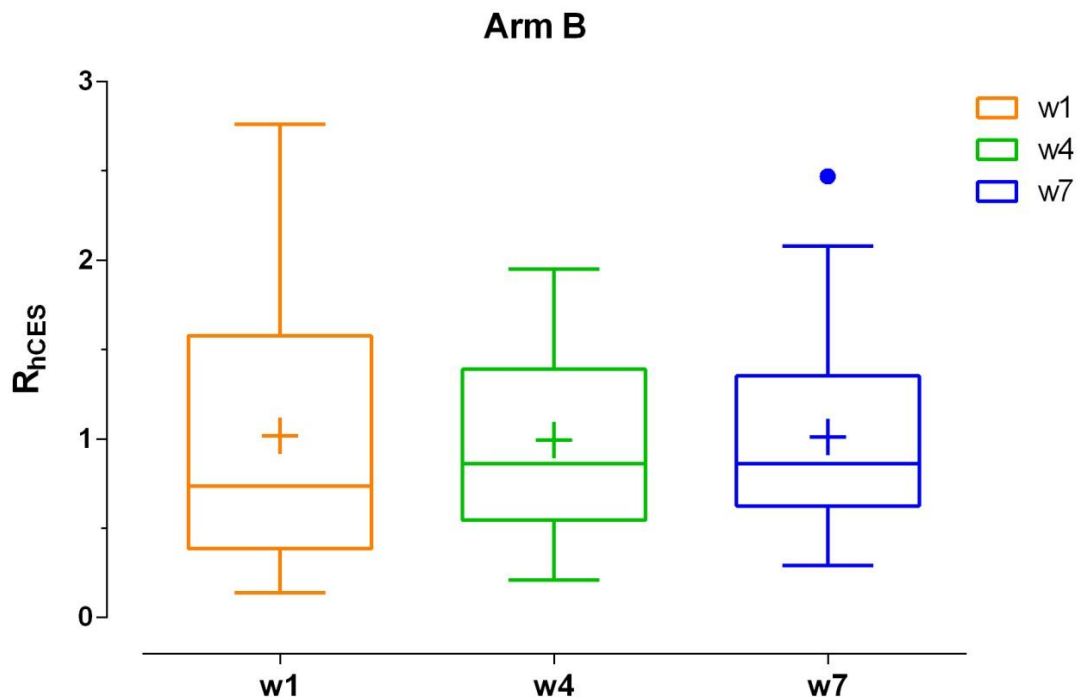


Abbildung 20: RhCES, Arm B – Box-Wiskers-Plot w1 vs. w4 vs. w7

Resultate

- Arm A vs. Arm B

RhCES Arm A vs. Arm B		w1		w4		w7	
		A	B	A	B	A	B
Rohdaten	Werte aus d1 & d5	0,88	0,37	0,93	0,71	0,83	0,61
		1,55	2,17	1,27	1,84	0,57	1,52
		0,48	0,57	1,15	0,76	0,58	0,89
		0,49	1,6	0,52	0,54	0,3	0,78
		1,39	0,39	1,08	0,35	0,82	0,41
		0,95	0,85	1,23	1,08	2,86	1,31
		1,26	4,52	1,1	1,81	0,83	2,08
		0,21	1,42	0,29	1,05	0,44	1,59
		0,54	0,3	0,62	0,56	1,56	0,35
		0,01	0,47	0,8	0,62	0,76	1,12
		1	2,76	0,62	1,41	0,63	0,69
		1,25	0,73	1,11	0,9	3,15	0,78
		2,47	0,5	2,37	0,58	0,53	0,87
		2,09	2,12	0,96	1,33	0,78	1,37
		0,29	0,82	0,55	0,82	0,5	0,71
		0,49	0,32	0,38	0,39	0,36	0,67
		1,13	0,27	1,04	0,44	1,01	0,29
		0,92	0,69	0,97	1,28	2	0,85
		1,11	3,81	1,05	1,95	0,69	2,02
		0,34	0,94	0,26	1,72	0,83	2,47
		0,35	0,14	1,24	0,21	0,75	0,59
		0,41	1,57	1,04	0,48	0,44	0,4
		0,89	2,63	0,72	1,84	0,44	0,94
		3,41	0,74	1,23	1,18	0,71	0,94
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,076	Yes P=0,1128	Yes P=0,2308	Yes P=0,1732	No P<0.0001	Yes P=0,1222
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,0976	No P=0,0045	Yes P=0,0355	Yes P=0,0662	No P<0.0001	No P=0,0381
	Are variances significantly different? F-Test	No P=0,2126		Yes P=0,0145		-	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Unpaired t Test	No P=0,5528		No (Unpaired t-Test with Welch's correction) P=0,3704		No (Mann-Whitney-U-Test) P=0,1802	

Tabelle 26: RhCES – Datenanalyse Arm A vs. Arm B für w1/w4/w7

Zum Schluß der Datenanalyse von RhCES kommt es zum Vergleich zwischen Arm A und Arm B. In diesem Fall werden drei unterschiedliche Tests für ungepaarte Stichproben angewendet. Der Schapiro-Wilk-Test zeigt bei Arm B, dass die Normalverteilung der Gruppe nicht angenommen werden kann. Dies kann aber durch den D'Agostino-Test nicht bestätigt werden. Ebenfalls kann die Nullhypothese bei dem Varianzvergleich nicht abgelehnt werden. Deswegen kommt bei Woche 1 der ungepaarte t-Test in Frage. Bei Woche 4 wird die Normalverteilung durch beide Tests bestätigt. Jedoch zeigt der F-Test Inhomogenität der Varianz, was zur Auswahl von dem ungepaarten t-Test mit Welch's correction führt. Der Mann-Whitney-U-Test findet Anwendung bei der Analyse von Woche 7, da bei Arm A keiner der Tests eine Normalverteilung annimmt. Auch bei Arm B kommt es zur Ablehnung der Nullhypothese durch den Shapiro-Wilk-Test.

Die Ergebnisse der Analyse zeigen jedoch, dass die untersuchten Therapieansätze keinen Unterschied in den Werten zwischen den Patienten aus Arm A und Arm B hervorrufen.

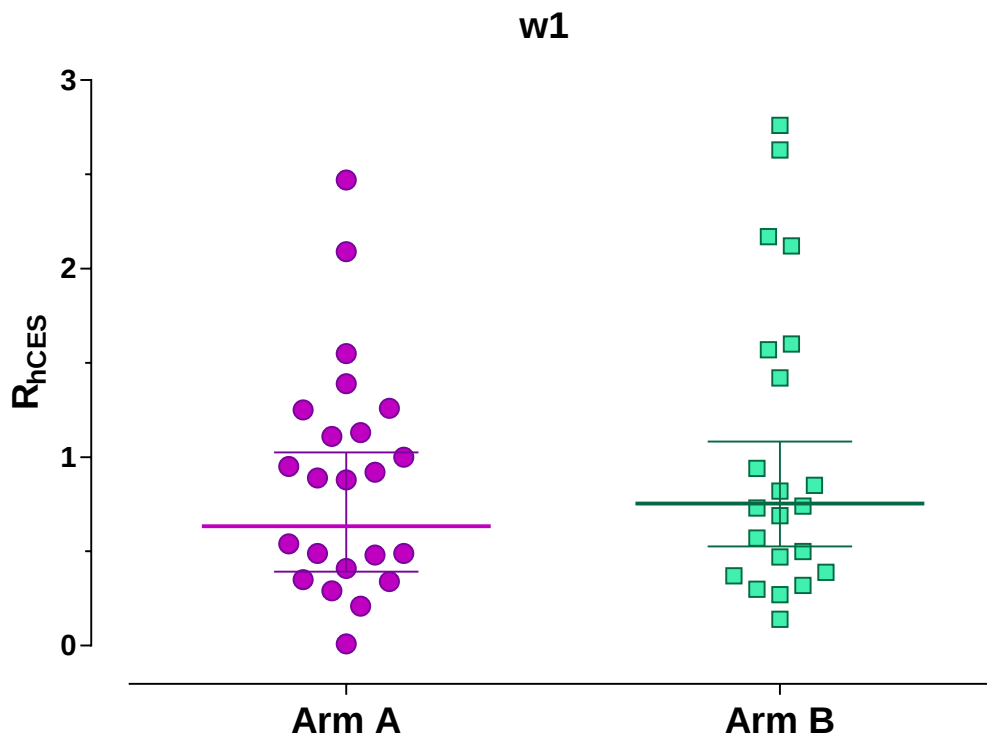


Abbildung 21: RhCES, w1 – Werteverteilung Arm A vs. Arm B

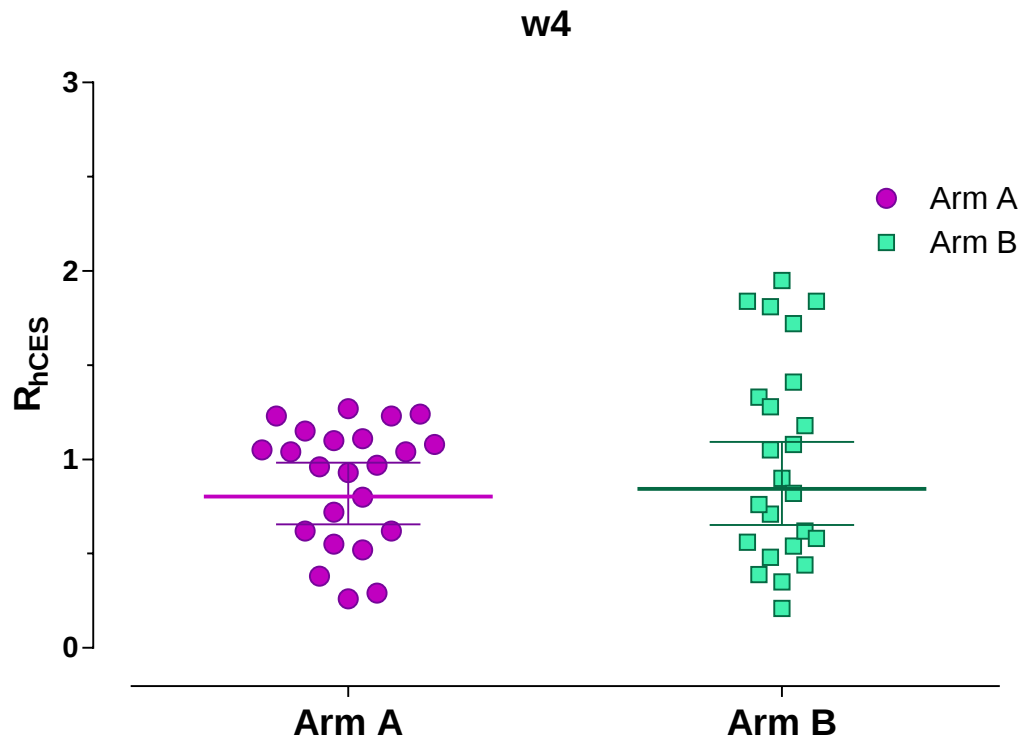


Abbildung 22: R_{hCES} , w4 – Werteverteilung Arm A vs. Arm B

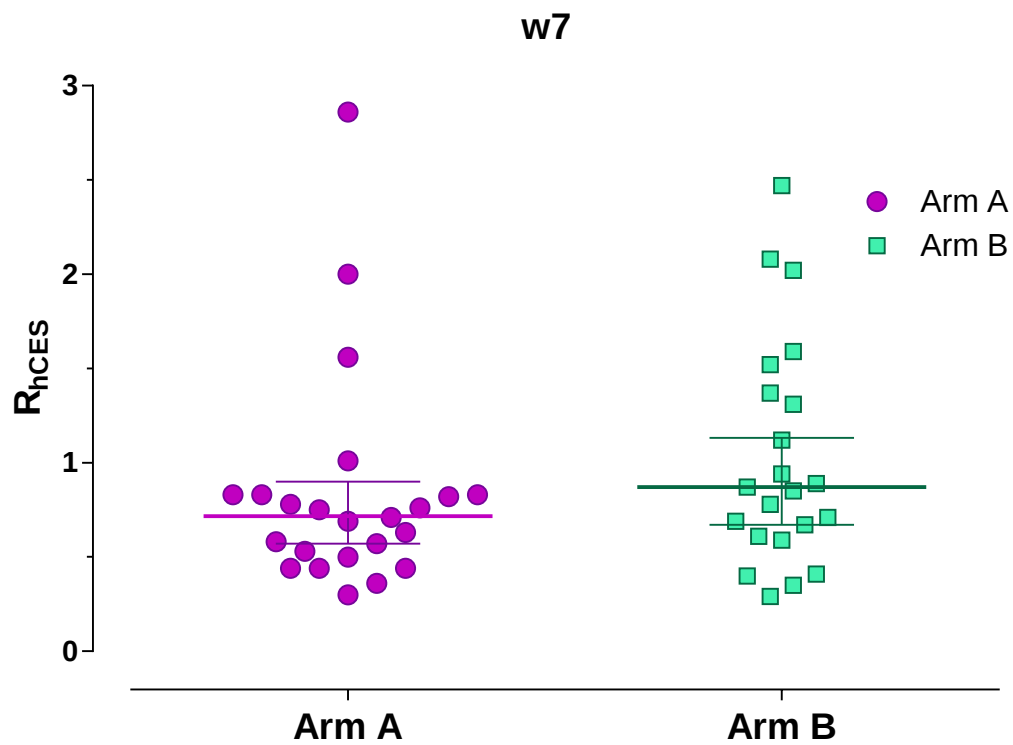


Abbildung 23: R_{hCES} , w7 – Werteverteilung Arm A vs. Arm B

4.2.2 RcytDA

- Arm A

Arm A RcytDA		w1		w4		w7	
		d1	d5	d1	d5	d1	d5
Rohdaten	Patient 1	0,28	0,37	0,05	0,01	2,19	2,55
	Patient 4	1,26	0,67	1,23	1,28	1,47	1,85
	Patient 5	0,71	1,24	0,1	0,6	1,29	0,68
	Patient 8	0,81	0,81	0,83	1,07	0,58	0,54
	Patient 11	1,28	1,1	1,15	1,52	1,54	1,95
	Patient 12	0,87	0,84	0,87	1,01	1,14	1,33
	Patient 16	0,93	1,13	0,86	1,71	1,18	0,74
	Patient 17	1,27	1,65	2,37	2,21	2,29	1,7
	Patient 19	0,98	1,12	1,78	1,09	1,39	2,52
	Patient 23	1,55	1,74	1,55	1,74	1,35	2,44
	Patient 24	1,12	1,24	1	1,09	1,24	1,51
	Patient 26	2,31	2,8	2,3	2,6	1,62	1,94
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,0687	Yes P= 0,987	Yes P=0,9447	Yes P=0,8464	Yes P=0,5053	Yes P=0,532
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,3577	Yes P=0,8109	Yes P=0,5362	Yes P=0,9472	Yes P=0,284	Yes P=0,2735
	Are variances significantly different? F-Test	No P=0,4994		No P=0,9674		No P=0,1609	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Unpaired t Test	No P=0,8705		No P=0,6049		No P=0,4071	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Paired t Test	No P=0,4025		No P=0,184		No P=0,2339	

Tabelle 27: RcytDA, Arm A – Datenanalyse d1 vs. d5 für w1/w4/w7

Die Analyse von RcytDA beginnt wieder mit dem Vergleich zwischen d1 und d5 in Arm A. Da man bei allen Tagen von einer Normalverteilung und Homogenität der Varianzen ausgeht, wird der gepaarte t-Test herangezogen. Dieser zeigt bei allen Wochen keinen Unterschied. Im nächsten Schritt werden also sowohl die Werte aus Tag 1 als auch aus Tag 5 zum Vergleich genommen. Auch hier ergeben die Schapiro-Wilk-Test, D'Agostino & Pearson-Test und der Bartlett's-Test p-Werte über 0,05. Als passend für den Vergleich zwischen den Wochen ergibt sich die One-way-analysis of variance. Im Gegensatz zu RhCES kann hier ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Therapieansätzen festgestellt werden.

Resultate

Arm A CCB AUC0-120		w1		w4		w7	
Rohdaten	Werte aus d1 & d5	0,28	0,37	0,05	0,01	2,19	2,55
		1,26	0,67	1,23	1,28	1,47	1,85
		0,71	1,24	0,1	0,6	1,29	0,68
		0,81	0,81	0,83	1,07	0,58	0,54
		1,28	1,1	1,15	1,52	1,54	1,95
		0,87	0,84	0,87	1,01	1,14	1,33
		0,93	1,13	0,86	1,71	1,18	0,74
		1,27	1,65	2,37	2,21	2,29	1,7
		0,98	1,12	1,78	1,09	1,39	2,52
		1,55	1,74	1,55	1,74	1,35	2,44
		1,12	1,24	1	1,09	1,24	1,51
		2,31	2,8	2,3	2,6	1,62	1,94
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,1293		Yes P=0,9674		Yes P=0,7438	
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,4074		Yes P=0,4569		Yes P=0,427	
	Are variances significantly different? Bartlett's statistic	No P=0,1101					
	Are means signif. different? (P < 0.05) One-way analysis of variance	Yes P=0,0384					

Tabelle 28: RcytDA, Arm A – Datenanalyse w1 vs. w4 vs. w7

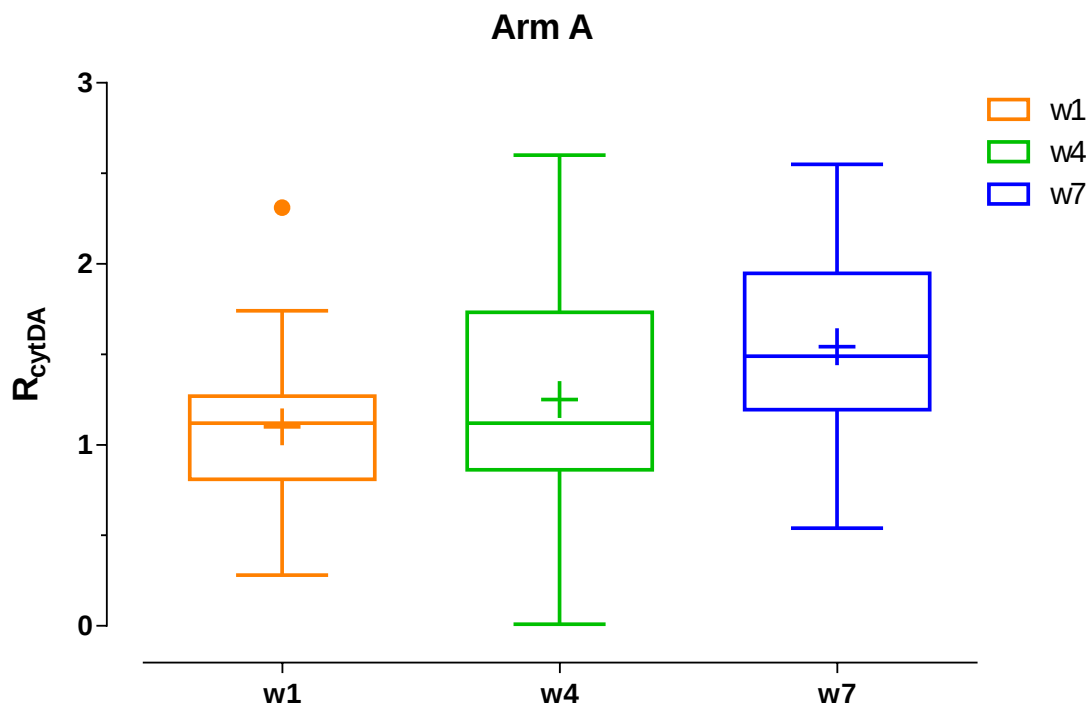


Abbildung 24: RcytDA, Arm A – Box-Wiskers-Plot w1 vs. w4 vs. w7

Resultate

- Arm B

Arm B		w1		w4		w7	
		d1	d5	d1	d5	d1	d5
Rohdaten	Patient 2	0,78	0,83	0,77	0,76	0,77	1,05
	Patient 3	0,87	1,31	1,56	1,77	1,37	1,38
	Patient 6	0,71	1	1	0,82	1,14	1,26
	Patient 7	0,73	0,53	0,86	0,81	0,67	0,72
	Patient 9	1,15	1,21	1,33	1,52	1,97	2,44
	Patient 14	1,71	2	1,26	1,66	1,41	1,41
	Patient 15	0,23	0,24	0,86	1,06	0,69	1,05
	Patient 18	0,89	1,43	1,35	1,03	0,95	0,79
	Patient 20	0,84	1,44	0,74	1,13	1,13	1,55
	Patient 21	1,27	1,4	0,88	1,39	0,84	1,55
	Patient 22	0,32	0,56	1,7	1,21	1,49	1,76
	Patient 27	1,27	1,34	1,15	1,39	2,44	1,36
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,8274	Yes P=0,9539	Yes P=0,5189	Yes P=0,5687	Yes P=0,1446	Yes P=0,1239
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,7515	Yes P=0,647	Yes P=0,3131	Yes P=0,6101	Yes P=0,1456	Yes P=0,39
	Are variances significantly different? F-Test	No P=0,5572		No P=0,8576		No P=0,6132	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Unpaired t Test	No P=0,2696		No P=0,5053		No P=0,5611	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Paired t Test	Yes P=0,0103		No P=0,3256		No P=0,3711	

Tabelle 29: RcytDA, Arm B – Datenanalyse d1 vs. d5 für w1/w4/w7

Die Datenanalyse von Arm B ergibt einen signifikanten Unterschied der RcytDA-Werte zwischen Tag 1 und Tag 5 der ersten Woche – der gepaarte t-Test ergibt einen p-Wert von 0,0103. Deswegen kann bei Woche 1 kein Zusammenlegen der Werte erfolgen. Im Rahmen der weiteren Analyse werden folglich nur die Ergebnisse aus Tag 1 gegenübergestellt. Diese unterscheiden sich jedoch laut ANOVA nicht signifikant.

Arm B w1

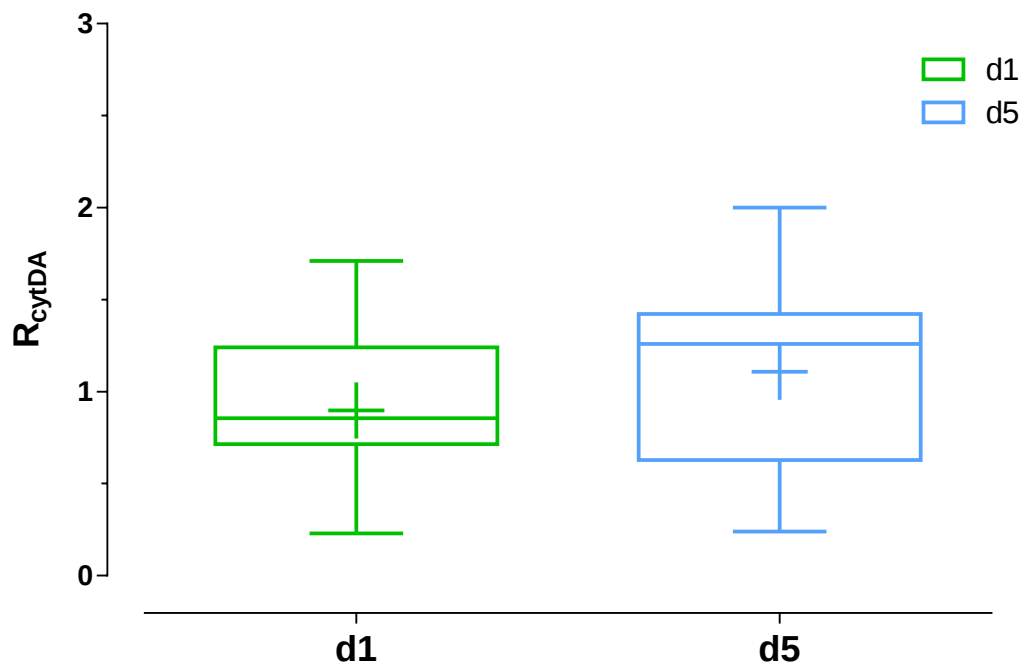


Abbildung 25: RytDA, Arm B – Box-Wiskers-Plot d1 vs. d5 für w1

Arm B RcytDA		w1	w4	w7
Rohdaten	Werte aus d1 & d5	0,78	0,77	0,77
		0,87	1,56	1,37
		0,71	1	1,14
		0,73	0,86	0,67
		1,15	1,33	1,97
		1,71	0,68	1,41
		0,23	1,26	0,69
		0,89	0,86	0,95
		0,84	1,35	1,13
		1,27	0,74	0,84
		0,32	0,88	1,49
		1,27	1,7	2,44
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,8274	Yes P=0,4134	Yes P=0,1446
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,7515	Yes P=0,1735	Yes P=0,1456
	Are variances significantly different? Bartlett's statistic	No P<0,1321		
	Are means signif. different? (P < 0.05) One-way analysis of variance	No P=0,1780		

Tabelle 30: RcytDA, Arm B – Datenanalyse w1 vs. w4 vs .w7

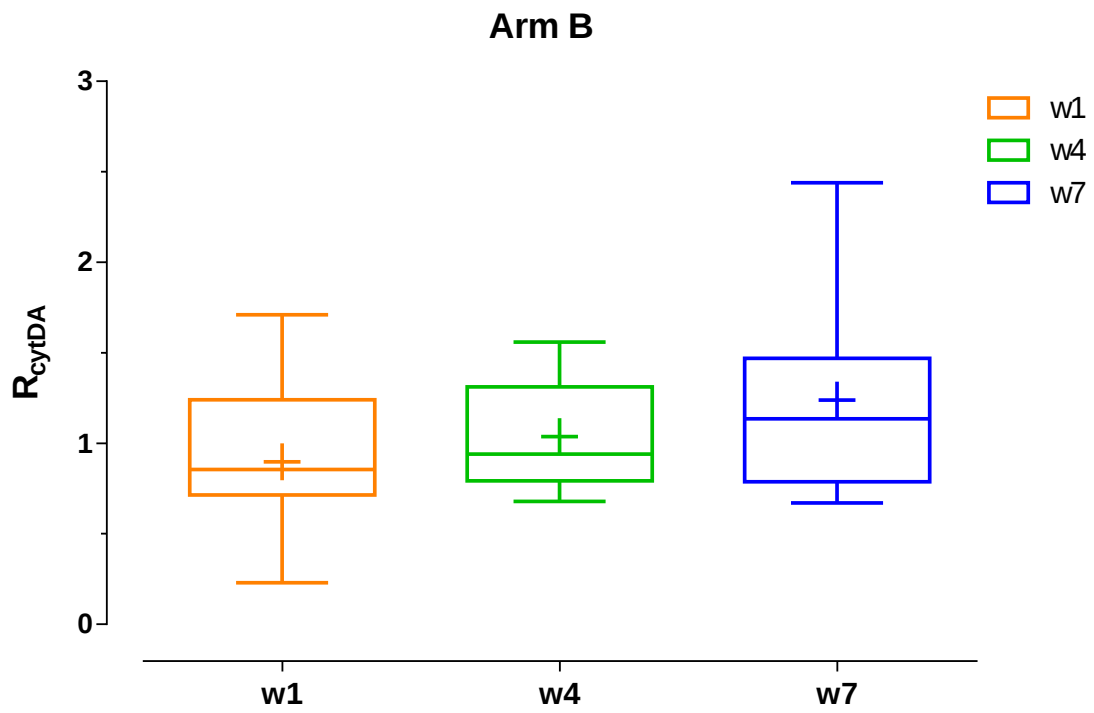


Abbildung 26: R_{cytDA} , Arm B – Box-Wiskers-Plot für w1 vs. w4 vs. w7

Resultate

- Arm A vs. Arm B

CCB AUC0-120 Arm A vs Arm B		w1		w4		w7	
		A	B	A	B	A	B
Rohdaten	Werte aus d1 & d5 oder d1	0,28	0,78	0,05	0,77	2,19	0,77
		1,26	0,87	1,23	1,56	1,47	1,37
		0,71	0,71	0,1	1	1,29	1,14
		0,81	0,73	0,83	0,86	0,58	0,67
		1,28	1,15	1,15	1,33	1,54	1,97
		0,87	1,71	0,87	0,68	1,14	1,41
		0,93	0,23	0,86	1,26	1,18	0,69
		1,27	0,89	2,37	0,86	2,29	0,95
		0,98	0,84	1,78	1,35	1,39	1,13
		1,55	1,27	1,55	0,74	1,35	0,84
		1,12	0,32	1	0,88	1,24	1,49
		2,31	1,27	2,3	1,7	1,62	2,44
				0,01	0,76		
				1,28	1,77		
				0,6	0,82		
				1,07	0,81		
				1,52	1,52		
				1,01	0,93		
				1,71	1,66		
				2,21	1,06		
				1,09	1,03		
				1,74	1,13		
				1,09	1,39		
				2,6	1,21		
Statistik	Passed D'Agostino & Pearson omnibus normality test (alpha=0.05)?	Yes P=0,0687	Yes P=0,8274	Yes P=0,9674	Yes P=0,1732	Yes P=0,5053	Yes P=0,4488
	Passed Shapiro-Wilk normality test(alpha=0.05)?	Yes P=0,3577	Yes P=0,7515	Yes P=0,4569	Yes P=0,0662	Yes P=0,284	Yes P=0,3907
	Are variances significantly different? F-Test	No P=0,5259		Yes P=0,0008		No P=0,6976	
	Are means signif. different? (P < 0.05) Unpaired t Test	No P=0,2591		No (Unpaired t-Test with Welch's correction) P=0,4479		No P=0,1004	

Tabelle 31: RCytDA - Datenanalyse Arm A vs. Arm B für w1/w4/w7

Zum Vergleich der RCytDA - Werte zwischen Arm A und Arm B wendet man bei Woche 1 und Woche 7 den ungepaarten t-Test. Da der p-Wert von 0,0008 bei dem F-Test für Woche 4 deutlich unter dem Signifikanzniveau von 0,05 liegt, kommt es hier zur Auswahl des t-Tests mit Welch's correction. Bei keinem von diesen Tests kann ein signifikanter Unterschied zwischen Arm A und Arm B bewiesen werden.

Resultate

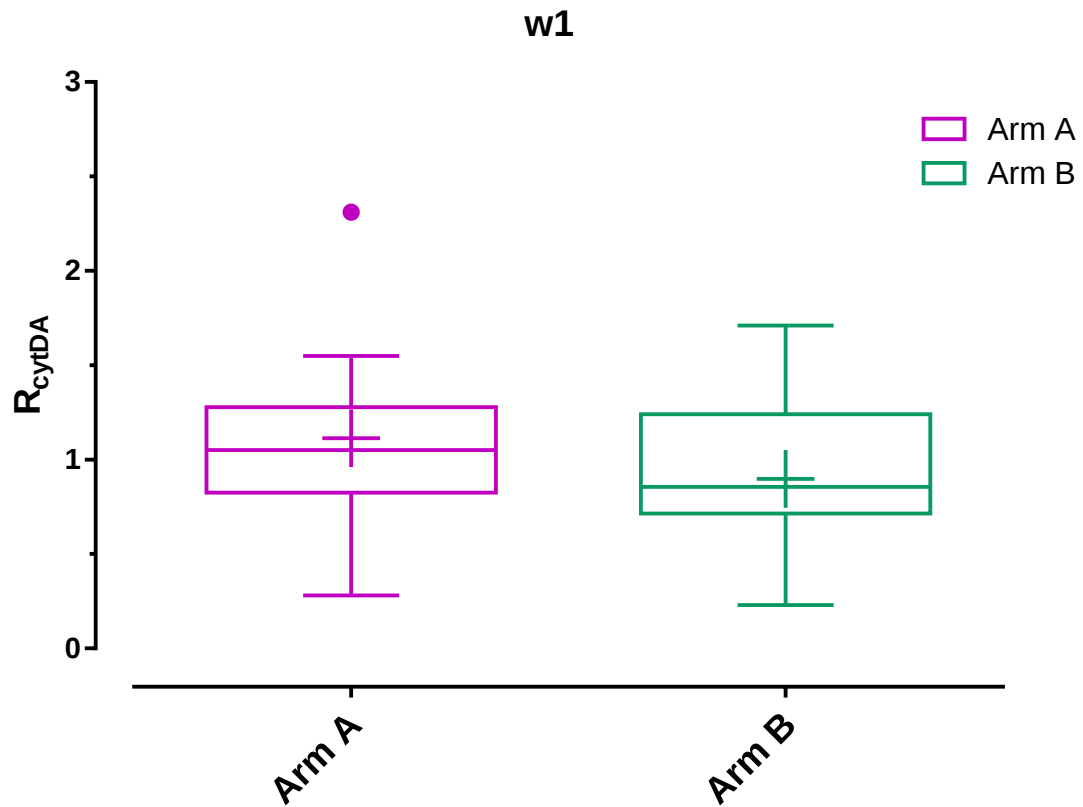


Abbildung 27: R_{cytDA} , w1 – Box-Wiskers-Plot Arm A vs. Arm B

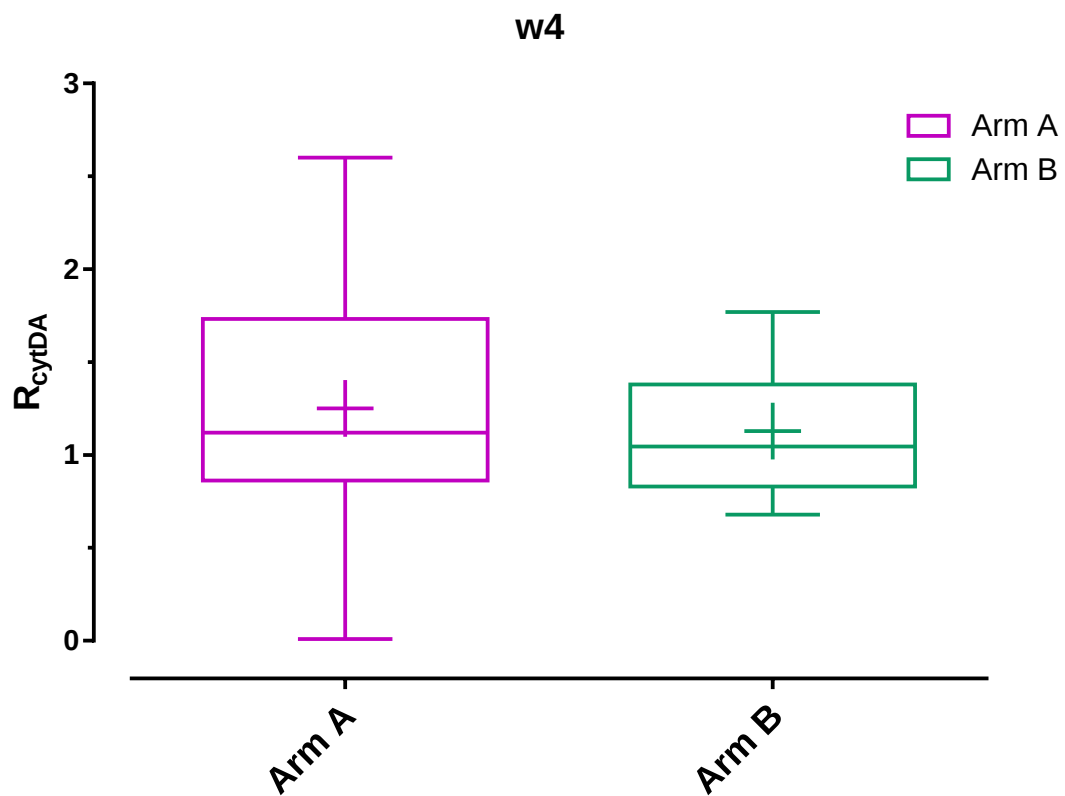


Abbildung 28: R_{cytDA} , w4 – Box-Wiskers-Plot Arm A vs Arm B

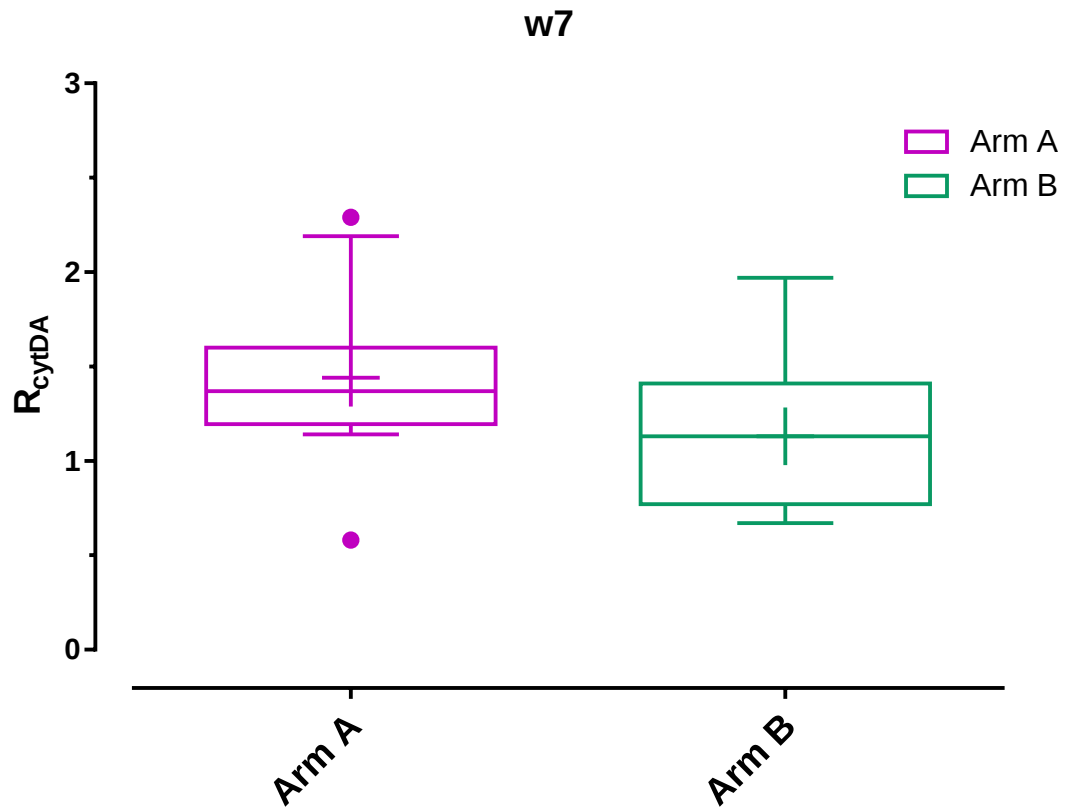


Abbildung 29: RcytDA, w7 – Box-Wiskers-Plot Arm A vs. Arm

5 Diskussion

Um eine Aussage über die Sicherheit und Effizienz der Dreifachmedikation mit Capecitabin, Cetuximab und Oxaliplatin treffen zu können, muss man sich die Therapiekonzepte und die Ergebnisse der jeweiligen Vergleiche im Detail anschauen. Folgende Behandlungsmöglichkeiten werden genauer untersucht und miteinander verglichen:

- Motherpie: **CCB** alleine – w1, Arm A; w4, Arm B;
- Doppeltherapie: **CCB** plus **CTX** – w1, Arm B; w4, Arm A;
- Doppeltherapie: **CCB** plus **OxPt** – w7, Arm B;
- Trippeltherapie: **CCB** plus **OxPt** plus **CTX** – w7, Arm A;

Dabei kann man die Pharakokinetik der Montherapie und der Kombination aus CCB mit CTX anhand der Resultate zweier unterschiedlichen Gruppen analysieren. Die Resultate bei den durchgeführten Genüberstellungen sind in Tabelle 32 zusammengefasst.

		AUC0-120 CCB	AUC0-120 5'-DFCR	AUC0-120 5'-DFCR	RhCES	RcytDA
w1 vs. w4 vs. w7	Arm A	No P=0,2227	No P=0,3661	No P=0,8173	No P=0,1359	Yes P=0,0384
	Arm B	No P=0,7503	No P=0,8183	No P=0,0757	No P=0,8013	No P=0,1780
Arm A vs. Arm B	w1	No P=0,2968	No P=0,1482	No P=0,7153	No P=0,5528	No P=0,2591
	w4	Yes P=0,0274	Yes P=0,0254	No P=0,2613	No P=0,3704	No P=0,4479
	w7	No P=0,0583	Yes P=0,0307	No P=0,1729	No P=0,1802	No P=0,1004

Tabelle 32: Ergebnisse der durchgeführten Tests auf Unterschiede

Arm A vergleicht die pharmakokinetischen Werte bei der Therapie mit Capecitabin alleine in Woche 1 mit diesen bei der Kombination mit Cetuximab in Woche 4. In Woche 7 wird die Trippeltherapie gegeben. Alle Parameter, mit Ausnahme von RytDA, zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Obwohl gewisse Abweichung bei der scheinbaren Aktivität der Cytidineaminase erscheint, sieht man bei der Analyse von dem Produkt des Enzyms - 5'-DFUR keinen Unterschied. Das führt zu der Schlussfolgerung, dass bei den Patienten aus Arm A die Kombination der drei Medikamente keine Änderungen in Bezug auf die untersuchten Parametern hervorruft.

Die Analyse von Arm B befasst sich mit der Fragestellung, ob unterschiedliche pharmakokinetische Werte entstehen, wenn die Behandlung von Cetuximab mit CCB in Woche 1, mit der Monotherapie von Capecitabin in Woche 4 bzw. mit der Standardkombination aus CCB plus Oxaliplatin in Woche 7 verglichen wird. Auch hier kommt man zu der Schlussfolgerung, dass die Patienten aus Gruppe B bezüglich der AUC_{0-120} der Ausgangsverbindung und deren Metabolite nicht unterschiedlich auf die drei Therapieansätze reagieren. Es sind auch keine Abweichungen bei der metabolischen Aktivierung zu sehen. Folglich bewirkt die Zugabe von Oxaliplatin oder Cetuximab keine signifikante Änderungen der Blutwerte bei dem selben Patientenkollektiv im Vergleich mit der CCB – Monotherapie.

Die Untersuchung von w1 vs. w4 vs. w7 bei Arm A einerseits und bei Arm B andererseits analysiert die Reaktion auf die Änderung in der Therapiekonzepte innerhalb derselben Probandengruppe. Ob diese Änderungen auch bei unterschiedlichen Patienten vergleichbare Resultate erzielen können, zeigt die Gegenüberstellung von Arm A zu Arm B Woche für Woche.

Woche 1 vergleicht die Behandlung mit CCB als Monotherapie in Arm A mit der Kombination des oralen Fluoropyrimidins mit Cetuximab in Arm B. Der monoklonale Antikörper scheint keinen Einfluss auf die AUC_{0-120} der 5-FU – Vorläufer und auf die Aktivität der für die Umwandlungen zuständigen Enzyme zu haben.

Bei Woche 4 werden dieselben Therapiekonzepte wie in Woche 1 miteinander verglichen. Jedoch ist hier die Monotherapie in Arm B, während Cetuximab zu der Medikation der Probanden aus Arm A ergänzt wird. Zwar zeigt die Analyse der Werte einen Unterschied der beiden Gruppen bezüglich AUC_{0-120} von CCB und 5'-DFCR. Dies kann jedoch in Woche 1 nicht bestätigt werden. Dazu kommt, dass weder bei der Analyse von Arm A noch diese von Arm B ein Einfluss durch die Zugabe von Cetuximab zu CCB festgestellt werden kann. Die Wochen 1, 4 und 7 sind bei beiden Kollektiven sowohl in Bezug auf CCB als auch auf 5'-DFCR vergleichbar.

In Woche 7 unterscheidet sich die Behandlung von dieser in Woche 4 durch die Zugabe von Oxaliplatin zu den beiden Gruppen. Somit bekommen die Patienten aus Arm A alle drei Medikamente. Sie werden mit der Standardtherapie XELOX in Arm B verglichen. Dabei verhält sich nur die AUC_{0-120} von 5'-DFCR in Woche 7 anders bei der Gegenüberstellung von Arm A zu Arm B. Die restlichen Parameter zeigen, wie erwartet, keine signifikante Ergebnisse. Weder die scheinbare Aktivität der Enzyme noch die letzte Stufe vor 5-FU - 5'-DFUR lassen sich durch die Trippeltherapie beeinflussen.

Zur genaueren Untersuchung der Dreifachkombination aus CCB, Oxaliplatin und Cetuximab kommt es sowohl bei der Varianzanalyse von w1 vs. w4 vs. w7 in Arm A als auch in der Analyse von Arm A vs. Arm B für w7. Mit Ausnahme von jeweils einem Parameter – RcytDA in Arm A (w1 vs. w4 vs. w7) und 5'-DFCR in w7 (Arm A vs. Arm B) geht man in den beiden Fällen von vergleichbaren Resultaten aus.

Die im Rahmen der Diplomarbeit bearbeiteten Parameter – AUC_{0-120} und die scheinbare metabolische Aktivierung – zeigen im größten Teil der Untersuchung keinen Unterschied zwischen den Therapiekonzepten. Zwar gibt es auch Fälle, bei denen die Nullhypothese abgelehnt wird (rot beschriftet in Tabelle 32), jedoch könnte unter anderem das relativ kleine Patientenkollektiv einer der Gründe dafür sein. Die Analyse weiterer Parameter wie C_{max} , T_{max} , AUC_{last} und andere, die bei der CAPECET –

Studie untersucht wurden, können die Schlussfolgerungen präzisieren und ergänzen. Anhand von den im Rahmen dieser Diplomarbeit errechneten Resultaten kann man jedoch schließen, dass keine Dosisänderungen nötig sind. Die Trippeltherapie führt weder zu toxischeren noch zu unzureichenden Werten im Vergleich zu der Monotherapie oder der bereits durchgesetzten Therapieschema aus CCB plus Oxaliplatin. Auch die Kombination aus CCB mit dem monoklonalen Antikörper (in Abwesenheit von Oxaliplatin) unterscheidet sich nicht wesentlich von den restlichen Konzepten. Die zusätzliche Behandlung mit Cetuximab zu der Medikation mit Capecitabin und Oxaliplatin kann also aus pharmakokinetischer Sicht als sicher betrachtet werden. Das heißt, dass die Patienten an den möglichen Vorteilen des innovativen Wirkmechanismus von Cetuximab profitieren könnten, ohne auf die Standardtherapie mit CCB oder CCB plus Oxaliplatin verzichten zu müssen.

6 Zusammenfassung

Als effiziente Behandlung von Kolorektalkarzinom – eine der Haupttodesursachen bei Krebspatienten in den entwickelten Ländern – hat sich die Kombination aus Capecitabin und Oxaliplatin durchgesetzt. Neuere Therapiekonzepte wie die Zugabe des monoklonaren Antikörpers Cetuximab, der auf der Unterbrechung der Signalweiterleitung von EGFR bei Kras-Wildtyp Patienten basiert, könnten diese ergänzen. Damit man die Sicherheit der neuen Kombination auswerten kann, soll man die Interaktion der Medikamente aus pharmakokinetischer Sicht untersuchen und, falls nötig, eine Änderung in der entsprechenden Dosierung unternehmen.

Im Rahmen der CAPECET Studie Phase III werden mehrere Therapiekonzepte erstellt und wichtige pharmakokinetische Parameter der jeweiligen Therapieschemata miteinander verglichen. Insgesamt 24 Patienten werden in zwei Gruppen geteilt – Arm A und Arm B. Jede Gruppe durchläuft drei unterschiedliche Therapiezyklen aus jeweils 3 Wochen. Die Plasmakonzentrationen des Prodrugs Capecitabin und seiner Metabolite 5'-DFCR und 5'-DFUR werden analysiert. Die vorliegende Diplomarbeit konzentriert sich auf die statistische Auswertung von zwei der dabei untersuchten Parameter - AUC_{0-120} von CCB, 5'-DFCR und 5'-DFUR und auf die Aktivität der Enzyme Carboxylesterase und der Cytidineaminase.

Die Ergebnisse bei der Untersuchung zeigen, dass es zum größten Teil keine signifikanten Unterschiede der Plasmakonzentration von CCB und seinen Metaboliten in Abhängigkeit von der Co-Medikation gibt und dass diese als sicher bewertet werden kann. Zwar sind an manchen Stellen Abweichungen festzustellen, diese sind aber nicht ausreichend, um von einem Einfluss in der Pharmakokintik sprechen zu können. Das Gleiche gilt für die scheinbare metabolische Aktivierung - RhCES und RcytDA. Nur bei Arm A kommt es zu einem Unterschied zwischen den drei Wochen in Bezug auf RcytDA. Unter anderem könnte das eher kleine Datenkollektiv einer der Gründe für die Abweichungen sein.

7 Abstract

The combination of the prodrug Capecitabin and Oxaliplatin is observed as an efficient treatment of colorectal cancer – one of the main causes of death in cancer patients in the developed countries. New therapeutic concepts such as the monoclonal antibody cetuximab could contribute to the treatment. The effect is based on the interruption of the signal transduction of EGFR in case the patients have KRAS wild type colorectal cancer. The interaction of the drugs should be observed from a pharmacokinetic point of view in order to evaluate the safety of the new combination and if necessary to estimate a change of the dosis.

The clinical study CAPECET observes 24 patients with KRAS wild type colorectal cancer randomly divided in two groups – Arm A and Arm B. Each group passes trough three therapeutic concepts for three weeks per cycle. The plasma concentration of the prodrug CCB and its metabolites 5'-DFCR and 5'-DFUR is measured twice a week and different parameters are evaluated. Two of the investigated parameters - AUC_{0-120} and the metabolic activation of its metabolites via the enzymes Carboxylesterase and Cytidineaminase - are the main focus of the presented thesis.

The biggest part of the analysis of AUC_{0-120} of CCB and its metabolites show that the this pharmacokinetic parameter do not vary as function of the co-administration of Oxaliplatin and/or the monoclonal antibody Cetuximab. Thus the combination can be rated as safe. Few of the tests show diviations between the groups, but this could be explained by the rather small amount of patients. The same conclusion applies for the apparent metabolic activity paremeters - RhCES and RcytDA.

8 Abkürzungsverzeichnis

5'-DFCR	5'-Desoxy-5-fluorocytidin
5'-DFUR	5'-Desoxy-5-fluorouridin
5-FU	5-Fluorouracil
AGMT	Arbeitsgemeinschaft medikamentöser Tumorthherapie
APC	Adenomatous polyposis coli
APC	Adenomatous polyposis coli
AUC	Area under the curve
AUC ₀₋₁₂₀	Area under the curve von Minute 0 bis Minute 120
CCB	Capecitabin
CT	Computertomographie
CytDA	Cytidindesaminase
D	Day
DACH	1,2-Diaminocyclohexan
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FBAL	Fluoro-B-alanin
FdUMP	5-Fluordesoxyuridin-monophosphat
FdUTP	5-Fluordesoxyuridin-trisphosphat
FOBT	Fecal occult blood testing
FUH2	Dihydro-5-Fluorouracil
FUPA	5-Fluoroureidopropionsäure
FUTP	5-Fluorouridin-triphosphat
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt

Abkürzungsverzeichnis

hCES	Humane Carboxylesterase
HNPCC	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer
i.v.	Intravenös
IQR	Interquartile range
KRAS	Kirsten rat sarcoma
KRK	Kolorektales Karzinom
MMR	Mismatch repair
MRT	Magnetresonanztomographie
p.o.	Peroral
TP	Thymidinphosphorylase
TS	Thymidilatsynthase
VEGF	Vascular endothelial growth factor
W	Week

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Applikationsschema von Cetuximab, Oxaliplatin, Cetuximab – Arm A und Arm B	15
Tabelle 2: Schema der Blutabnahmezeitpunkte	16
Tabelle 3: Schema des Vergleichs von AUC_{0-120} Tag 1 versus Tag 5 für Wochen 1/4/7	17
Tabelle 4: Schema der Analyse von AUC_{0-120}	17
Tabelle 5: CCB, Arm A - Datenanalyse AUC_{0-120} d1 vs. d5 für w1/w4/w7	22
Tabelle 6: CCB, Arm A – Datenanalyse von AUC_{0-120} w1 vs. w4 vs. w7	24
Tabelle 7: CCB, Arm B – Datenanalyse AUC_{0-120} d1 vs. d5 für w1/w4/w7	26
Tabelle 8: CCB, Arm B – Datenanalyse von AUC_{0-120} w1 vs. w4 vs. w7	27
Tabelle 9: CCB, w1/w4/w7 – Datenanalyse AUC_{0-120} Arm A vs Arm B	28
Tabelle 10: 5'-DFCR, Arm A – Datenanalyse AUC_{0-120} d1 vs. d5 für w1/w4/ w7	30
Tabelle 11: 5'-DFCR, Arm A – Datenanalyse AUC_{0-120} w1 vs. w4 vs. w7	31
Tabelle 12: 5'-DFCR, Arm B – Datenanalyse von AUC_{0-120} d1 vs. d5 für w1/w4/w7	32
Tabelle 13: 5'-DFCR, Arm B - Datenanalyse AUC_{0-120} w1 vs. w4 vs. w7	33
Tabelle 14: 5'-DFCR, w1/w4/w7 – Datenanalyse AUC_{0-120} Arm A vs. Arm B	34
Tabelle 15: 5'-DFUR, Arm A – Datenanalyse von AUC_{0-120} d1 vs. d5 für w1/w4/w7	37
Tabelle 16: 5' –DFUR, Arm A – Datenanalyse von AUC_{0-120} w1 vs. w4 vs.w7	38
Tabelle 17: 5'-DFUR, Arm A – Datenanalyse AUC_{0-120} d1 vs. d5 für w1/w4/w7	39
Tabelle 18: 5'-DFUR, Arm B - Datenanalyse AUC_{0-120} w1 vs. w4 vs. w7	40
Tabelle 19: 5'-DFUR, w1/w4/ w7 – Datenanalyse von AUC_{0-120} Arm A vs. Arm B	41
Tabelle 20: Arm A - Berechnung von RhCES und RcytDA	45
Tabelle 21: Arm B - Berechnung von RhCES und RcytDA	46
Tabelle 22: RhCES, ArmA – Datenanalyse d1 vs. d5 für w1/w4/ w7	47
Tabelle 23: RhCES, Arm A – Datenanalyse w1 vs. w4 vs. w7	48
Tabelle 24: RhCES, Arm B - Datenanalyse d1 vs. d5 für w1/ w4/ w7	49
Tabelle 25: RhCES, Arm B – Datenanalyse w1 vs. w4 vs. w7	50
Tabelle 26: RhCES – Datenanalyse Arm A vs. Arm B für w1/w4/w7	51
Tabelle 27: RcytDA, Arm A – Datenanalyse d1 vs. d5 für w1/w4/w7	54
Tabelle 28: RcytDA, Arm A – Datenanalyse w1 vs. w4 vs. w7	55
Tabelle 29: RcytDA, Arm B – Datenanalyse d1 vs. d5 für w1/w4/w7	56
Tabelle 30: RcytDA, Arm B – Datenanalyse w1 vs. w4 vs. w7	57
Tabelle 31: RCytDA - Datenanalyse Arm A vs. Arm B für w1/w4/w7	59
Tabelle 32: Ergebnisse der durchgeführten Tests auf Unterschiede	62

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Alter, in dem KRK diagnostiziert wird [3].....	2
Abbildung 2: Pharmokokinetik von Capecitabin [17].....	7
Abbildung 3: CCB – Wirkungsmechanismus und Metabolisierung [13].....	9
Abbildung 4: Cetuximab - Wirkmechanismus und Resistenz durch KRAS Mutation [33].....	13
Abbildung 5: Untersuchungsschema auf Unterschiede zwischen zwei Gruppen [37]	19
Abbildung 6: Untersuchungsschema auf Unterschied zwischen mehr als zwei Gruppen [38]...	20
Abbildung 7: CCB, Arm A – Box-Wiskers Plot von AUC_{0-120} w1/w4/w7.....	25
Abbildung 8: CCB, Arm B – Box-Wiskers Plot von AUC_{0-120} w1/w4/w7.....	27
Abbildung 9: CCB, w4 – Werteverteilung von AUC_{0-120} Arm A vs Arm B	29
Abbildung 10: 5'-DFCR, Arm A – Box-Wiskers Plot von AUC_{0-120} w1 vs. w4 vs. w7	31
Abbildung 11: 5'-DFCR, Arm B – Werteverteilung von AUC_{0-120} w1 vs. w4 vs. w7	33
Abbildung 12: 5'-DFCR, w4 – Werteverteilung von AUC_{0-120} Arm A vs. Arm B	35
Abbildung 13: 5'-DFCR, w7 – Box-Wiskers Plot von AUC_{0-120} Arm A vs Arm B	36
Abbildung 14: 5'-DFUR, Arm A – Werteverteilung von AUC_{0-120} w1 vs. w4 vs. w7.....	38
Abbildung 15: 5'-DFUR, Arm B - Werteverteilung von AUC_{0-120} w1 vs. w4 vs. w7.....	40
Abbildung 16: 5'-DFUR, w1 – Box-Wiskers Plot von AUC_{0-120} Arm A vs. Arm B.....	42
Abbildung 17: 5'-DFUR, w4 – Box-Wiskers Plot von AUC_{0-120} Arm A vs. Arm B.....	43
Abbildung 18: 5'-DFUR, w7 – Box-Wiskers Plot von AUC_{0-120} Arm A vs. Arm B.....	43
Abbildung 19: RhCES, Arm A - Box-Wiskers-Plot von w1 vs. w4 vs. w7	48
Abbildung 20: RhCES, Arm B – Box-Wiskers-Plot w1 vs. w4 vs. w7	50
Abbildung 21: RhCES, w1 – Werteverteilung Arm A vs. Arm B.....	52
Abbildung 22: RhCES, w4 – Werteverteilung Arm A vs. Arm B.....	53
Abbildung 23: RhCES, w7 – Werteverteilung Arm A vs. Arm B.....	53
Abbildung 24: RcytDA, Arm A – Box-Wiskers-Plot w1 vs. w4 vs. w7	55
Abbildung 25: RytDA, Arm B – Box-Wiskers-Plot d1 vs. d5 für w1	57
Abbildung 26: RcytDA, Arm B – Box-Wiskers-Plot für w1 vs. w4 vs. w7	58
Abbildung 27: RcytDA, w1 – Box-Wiskers-Plot Arm A vs. Arm B	60
Abbildung 28: RcytDA, w4 – Box-Wiskers-Plot Arm A vs Arm B	60
Abbildung 29: RcytDA, w7 – Box-Wiskers-Plot Arm A vs. Arm	61

11 Literaturverzeichnis

- [1] STATISTIK AUSTRIA Bundesanstalt Statistik Österreich:
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm_enddarm/ [Zugriff am 03.07.2015]
- [2] Arnold D, Stein A. Deutsches Ärzteblatt: Kolorektales Karzinom: *Innovationen bei den multimodalen Therapien*. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH **2014**; 111(6): [12]
- [3] Balliger A, Anggiansah C. *Colorectal cancer*. BMJ **2007**; 335: 715- 718
- [4] Sastre J, Grávalos C, Rivera F, et al. *First-line cetuximab plus capecitabine in elderly patients with advanced colorectal cancer: clinical outcome and subgroup analysis according to KRAS status from a Spanish TTD Group Study*. Oncologist. **2012**; 17:339–345
- [5] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Kurzversion 1.1, 2014*, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, http://leitlinienprogrammonkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_KRK_Kurzfassung_1.1.pdf [Zugriff am 03.12.2015]
- [6] Allescher HD, Kors AC, Drebing V, et al. *Hilfe bei Darmkrebs: Vorsorge für die ganze Familie, alles über Diagnose und Therapie, mit Darmkrebs leben*. Georg Thieme Verlag, **2004**; 9-18
- [7] Leonard D et al. *Molecular Pathology in Clinical Practice*. Springer Science & Business Media, **2007**: 223-232
- [8] Leonard D et al. *Molecular Pathology in Clinical Practice*. Springer Science & Business Media, **2007**: 215-222
- [9] Ciombor KK, Berlin J. *Targeting metastatic colorectal cancer – present and emerging treatment options*. Pharmgenomics Pers Med. **2014**; 7: 137–144
- [10] Madi A, Fisher D, Wilson RH et al. *Oxaliplatin/capecitabine vs oxaliplatin/infusional 5-FU in advanced colorectal cancer: the MRC COIN trial*. Br J Cancer. **2012** Sep 25; 107(7): 1037–1043.
- [11] EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000316/WC500058146.pdf [Zugriff am 01.12.2015]

- [12] Schilsky, RL. Pharmacology and Clinical Status of Capecitabine. *Pharmacology and Clinical Status of Capecitabine*. ONCOLOGY **2000**; 14(9):1297-1306
- [13] Yasuno H, Kurasawa M, Yanagisawa M, et al. Predictive markers of capecitabine sensitivity identified from the expression profile of pyrimidine nucleoside-metabolizing enzyme. ONCOLOGY REPORTS **2013**; 29: 451-458
- [14] Hayat MA. Methods of Cancer Diagnosis, Therapy and Prognosis: Colorectal Cancer. Springer Science & Business Media, **2009**: 419-421
- [15] Chu E et al. *Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2013*. Jones & Bartlett Publishers **2012**; 71-76
- [16] Schellens JHM, McLeod HL, Newell DR. *Cancer Clinical Pharmacology*. OUP Oxford, **2005**: 55-59
- [17] EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf [Zugriff am 07.09.2015]
- [18] Czejka M, Schueller J, Farkouh A et al. Plasma disposition of capecitabine and its metabolites 5'DFCR and 5'DFUR in a standard and dose-intensified monotherapy regimen. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* **2011** Mar; 67(3):613-619
- [19] Schreiber V: „Pharmakokinetik und metabolische Aktivierung von Capecitabin in der Kombinationstherapie mit Oxaliplatin und dem monoklonalen Antikörper Cetuximab“ Universität Wien **2014**;
- [20] Stromgaard K, Krogsgaard-Larsen P, Madsen U. *Textbook of Drug Design and Discovery, Fourth Editio*. CRC Press, **2009**; 381
- [21] Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage*. Urban & Fischer Verlag München **2009**; 952-953
- [22] Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage*. Urban & Fischer Verlag München **2009**; 945-947
- [23] Rabik CA and Dolan ME. *Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents*. *Cancer Treat Rev*. **2007** February; 33(1): 9–23

[24] Kline CLB and El-Deiry WS. *Personalizing Colon Cancer Therapeutics: Targeting Old and New Mechanisms of Action*. Pharmaceuticals **2013**, 6(8), 988-1038

[25] Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. Springer Science & Business Media, **2012**; 734-735

[26] http://www.sanofi-aventis.co.uk/products/Eloxatin_SPC.pdf [Zugriff am 05.12.2015]

[27] Chu E, Vincent T, DeVita J. *Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2013*. Jones & Bartlett Publishers, **2012**; 299-302

[28] EMA:http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf [Zugriff am 07.12.2015]

[29] 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*. Annals of Oncology 19: 1288–1292, **2008**;

[30] <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-881/2009-09-17-AMR13-SN-Kolorektalkarzinom.pdf> [Zugriff am 09.12.2015]

[31] Coppola D. *Molecular Pathology and Diagnostics of Cancer*. Springer Science & Business Media, **2013**; 5.3 123-125

[32] Metcalf BW, Dillon S. *Target Validation in Drug Discovery*. Academic Press, **2011**; 43-66

[33] <http://www.medscape.org/viewarticle/719145> [Zugriff am 10.12.2015]

[34] Abraham J, Saif MW. *Gastrointestinal Malignancies*. Demos Medical Publishing, **2010**; 9-17

[35] Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 10. Auflage. Urban & Fischer Verlag München **2009**; 970-972

[36] <http://www.methodenberatung.uzh.ch/datenanalyse/unterschiede/zentral.html> [Zugriff am 11.12.2015]

[37] <http://www.statistik-und-beratung.de/2013/07/statistischer-vergleich-von-zwei-gruppen/>
[Zugriff am 11.12.2015]

[38] <http://www.statistik-und-beratung.de/2013/08/statistischer-vergleich-von-mehr-als-zwei-gruppen/> [Zugriff am 11.12.2015]

[39] <http://www.methodenberatung.uzh.ch/datenanalyse/deskuniv.html> [Zugriff am 11.12.2015]

[40] Kromidas S. Validierung in der Analytik. John Wiley & Sons, **2011**; 63

[41] Dümbgen L. Einführung in die Statistik. Springer-Verlag, **2015**; 90-91

[42] Trampisch H, Windeler J, Ehle B et al. *Medizinische Statistik*. Springer-Verlag, **2013**; 59-60

[43] <http://www.statistik-und-beratung.de/2013/04/verbunden-oder-unverbunden/> [Zugriff am 12.12.2015]

[44] Brosius F. *SPSS-Programmierung: effizientes Datenmanagement und Automatisierung mit SPSS-Syntax*. MITP-Verlags GmbH & Co. KG, **2008**; 395

[45] Sachs L, Hedderich J. *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*. Springer-Verlag, **2006**; 341-342

[46] Hinton PR. *Statistics Explained*. Routledge, **2014**; 100-103

[47] Bortz J. *Lehrbuch der Statistik: Für Sozialwissenschaftler*. Springer-Verlag, **2013**; 171-172

[48] Gaus W, Muche R. *Medizinische Statistik: Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe*. Schattauer Verlag, **2013**; 328-330

[49] Abell M, Braselton JP, Rafter JA. *Statistics with Mathematica*. Academic Press, **1999**; 417, 418

[50] Bortz J. *Lehrbuch der Statistik: Für Sozialwissenschaftler*. Springer-Verlag, **2013**; 261-262

[51] Munro B. *Statistical Methods for Health Care Research*. Lippincott Williams & Wilkins, **2005**; 152-154