



universität
wien

DISSERTATION / DOCTORAL THESIS

Titel der Dissertation /Title of the Doctoral Thesis

„Multiple dose Pharmakokinetik und Metabolismus von
Erlotinib in Phase 1b klinischer Prüfung“

verfasst von / submitted by

Mag. pharm. Azra Šahmanović Hrgovčić

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Doktorin der Naturwissenschaften (Dr.rer.nat.)

Wien, 2016 / Vienna 2016

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

A 091 449

Dissertationsgebiet lt. Studienblatt /
field of study as it appears on the student record sheet:

Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

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

Danksagung

Der praktische Teil der vorliegenden Arbeit wurde in der Zeit von November 2009 bis Juni 2013 am Department für klinische Pharmazie und Diagnostik, Fakultät für Lebenswissenschaften der Universität Wien durchgeführt. Nach der Karenzpause entstand diese Dissertation im Zeitraum von März 2015 bis September 2016.

An erster Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Martin Czejka für die hochinteressante Themenstellung, die intensive Betreuung und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft sowie die immer angenehme Arbeitsatmosphäre bedanken. Darüber hinaus danke ich ihm für die hilfreiche Unterstützung und Motivation in schwierigen und stressigen Zeiten, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Weiters bedanke ich mich auch bei Herrn Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Dittrich, Leiter der 3. Medizinischen Abteilung – Zentrum für Onkologie und Hämatologie im Sozial-medizinischen Zentrum Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital mit Gottfried von Preyer'schem Kinderspital, sowie Leiter des Ludwig Boltzmann Instituts für Angewandte Krebsforschung (LBI-ACR VIenna) für die gute Zusammenarbeit und die Bereitstellung der Patientenproben.

Für die freundschaftliche Atmosphäre, viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe, meinen KollegInnen, Dr. Philipp Buchner, Mag. Nairi Baroian, Mag. Andrea Gruber, Mag. Marie K. Kitzmüller und Dr. Veronika Rachar herzlich bedanken.

Großer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, die immer liebevoll und vielseitig für mich da waren und fest hinter mir gestanden sind. Das war schon immer so und beschränkt sich nicht nur auf die Dissertationszeit. Dafür bin ich euch auf ewig dankbar.

Am Ende danke ich meinem Ehemann, Mag. Vedran Hrgovic für seine unermüdliche Unterstützung, seine Motivation und unendliche Geduld und dass er immer an mich geglaubt hat.

Bei meiner kleinen Tochter möchte ich mich für die gestohlene Zeit entschuldigen, die sie so gerne mit ihrer Mama verbringen wollte. Deswegen ist diese Arbeit ihr gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Pankreaskarzinom	1
1.2	Therapiemöglichkeiten des Pankreaskarzinoms	4
1.2.1	Neue Trends und Therapiestrategien	8
1.3	EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) und VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) beim Pankreaskarzinom	9
1.4	Oxidativer Stress und Pankreaskarzinom	13
1.5	Wirkstoffprofile	14
1.5.1	Erlotinib	14
1.5.2	Bevacizumab (Handelsname Avastin®)	21
1.5.3	Capecitabin (Handelsname Xeloda®)	24
2	Rationale	28
3	Experimenteller Teil	30
3.1	Studiendesign	30
3.2	Therapieschemata in der REBECA-Studie	31
3.3	Patientenauswahl	32
3.3.1	Einschlusskriterien	32
3.3.2	Patientendaten	33
3.3.3	Therapeutisches Drugmonitoring (TDM) bei Langzeit-Therapie mit Erlotinib (Addendum zum Studienplan)	34
3.4	Probenentnahme, Transport und Lagerung	35
3.5	Laborprotokolle	35
3.6	Geräte und Chemikalien	36
3.7	Datenauswertung	37
3.8	Probenvorbereitung und Analytik	42
3.8.1	Probenvorbereitung	42
3.8.2	Festphasenextraktion	42
3.9	Validierung der HPLC-Methode	47
3.9.1	Analytik der Proben	47
3.9.2	Linearität der Analysemethode	48
3.9.3	Linearität des Injektionsvolumens	49

3.9.4 Selektivität.....	49
3.10 Therapeutisches Drug Monitoring beim Patient mit erhöhten Bilirubin Werten.....	50
3.10.1 Probenentnahme und Analyse	51
3.11 Oxidativer Stress	51
3.11.1 FORT (Free Oxygen Radical Test).....	51
3.11.2 FORD (Free Oxygen Radicals Defence)	54
4 Ergebnisse.....	57
4.1 Festphasenextraktion.....	57
4.2 Validierung	58
4.2.1 Linearität – Eichgerade.....	58
4.2.2 Linearität des Injektionsvolumens.....	60
4.2.3 Selektivität.....	60
4.2.4 HPLC-Trennsäule Spezifikation.....	61
4.2.5 Präzision und Stabilität der Proben	66
4.2.6 Limit der Detektion und Quantifikation (LOD und LOQ).....	66
4.3 Chromatogramm im Verlauf der Therapie	68
4.4 REBECA Studie	71
4.4.1 Charakteristika der Studienteilnehmer.....	71
4.4.2 Rohdaten der Plasmakonzentrationen	74
4.4.2.1 Graphische Präsentation von Rohdaten der Plasmakonzentrationen.....	81
4.4.2.2 Deskriptive Statistik von Rohdaten der Plasmakonzentrationen	94
4.4.3 Pharmakokinetische Berechnungen	107
4.4.3.1 Rohdaten der pharmakokinetischen Berechnungen.....	107
4.4.3.2 Deskriptive Statistik der pharmakokinetischen Berechnungen.....	114
4.4.4 Ergebnisse der Berechnung der scheinbaren Enzymaktivität	127
4.4.5 Ergebnisse der statistischen Auswertungen.....	128
4.4.5.1 Maximale Plasmakonzentration C_{max}	129
4.4.5.2 Verteilungsvolumen (V_d [L])	131
4.4.5.3 Gesamtkörperclearance (Cl_{tot} [L/h])	133
4.4.5.4 Mittlere Verweildauer (MRT).....	136
4.4.5.5 Area under the curve (AUC).....	138
4.5 Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) bei der Langzeit-Therapie mit Erlotinib (ERL).....	141
4.5.1 Rohdaten der Plasmakonzentrationen während dem TDM.....	142
4.5.2 Graphische Darstellung der Plasmakonzentrationen während TDM.....	144

4.5.3	<i>Vergleich der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven unter Berücksichtigung von der Co-Medikation mit PPI</i>	146
4.5.4	<i>TDM beim Patienten mit erhöhten Bilirubin Werten.....</i>	150
4.6	Ergebnisse der FORT und FORD Messungen.....	154
4.6.1	<i>Ergebnisse der FORT Messungen bei Patienten mit Erlotinib in der Langzeittherapie.....</i>	161
4.6.2	<i>Ergebnisse der FORT Messungen beim Patient mit erhöhten Bilirubin Werten (P000).....</i>	164
4.6.3	<i>Ergebnisse der FORD Messungen.....</i>	165
5	Diskussion	168
6	Conclusio.....	181
7	Zusammenfassung.....	184
8	Abstract.....	186
9	Abkürzungsverzeichnis	188
10	Tabellenverzeichnis	192
11	Abbildungsverzeichnis	195
12	Literaturverzeichnis	198
13	Curriculum Vitae	205

1 Einleitung

1.1 Pankreaskarzinom

Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom (Bauchspeicheldrüsenkrebs) gehört zu den bösartigen Tumoren mit sehr schlechten Heilungsprognosen. Es liegt an der vierten Stelle der krebsbedingten Todesursachen (sowohl in der EU als auch in den USA). Auch die relative 5-Jahres-Überlebensrate mit 8% bei Männern und 9% bei Frauen, ist äußerst ungünstig. [1,2]

Die Gründe dafür sind die späte diagnostische Abklärung, meist im fortgeschrittenem Stadium, und frühzeitiges Auftreten der Fernmetastasen.

Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie für das Entstehen des Pankreaskarzinoms ist noch immer unbekannt. Als hohe Risikofaktoren gelten bisher positive familiäre Anamnese, hereditäre Faktoren, chronische Pankreatitis, Alkohol- und/oder Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Adipositas, Exposition gegenüber aromatischen Aminen (Nitrosamine, Naphtylamin).

Die genetische Prädisposition spielt bei weniger als 10% der Patienten eine Rolle. Die molekulargenetischen Untersuchungen haben gezeigt, dass folgende mutierte Onkogene beim Pankreaskarzinom häufiger vorkommen: KRAS2 (75-95%), CDKN2 (85-98%), p53 (50%) und Smad4 (55%). Weitere hereditäre Tumorsyndrome mit erhöhtem Risiko für das Pankreaskarzinom, neben der hereditären Pankreatitis, sind multiple endokrine Neoplasie (MEN-Syndrom), Pankreaskarzinom-Melanom-Syndrom (FAMMM), familiäres Brust- und Ovarialkarzinom mit BRCA-1 und BRCA-2 Mutation, hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom (HNPCC), familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), Peutz-Jeghers-Syndrom, von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) und Fanconi-Anämie. [3,4,81]

Pathologie

In den 95 % der Fälle handelt es sich um ein exokrines Pankreaskarzinom, ein sogenanntes duktales Adenokarzinom. Anatomisch gesehen, in den 75% ist das Karzinom im Pankreaskopf lokalisiert, drauf folgt mit 15 - 20% Corpus-Bereich und 5 -10% Caudal-Bereich. Nur in geringerem Prozentsatz kann auch ein endokrines Pankreaskarzinom, zum Beispiel ein Insulinom, vorliegen. [3]

Die Bildung der Metastasen erfolgt relativ frühzeitig. In meisten Fällen sind zuerst die benachbarten Lymphknoten betroffen, dann die Leber, das Peritoneum und eher seltener die Lunge. Auch eine Infiltration von Nachbarorganen und wichtigen Gefäße, wie A. mesenterica superior, V. cava inferior, V. portae und/oder V. lienalis durch den Tumor findet sehr oft statt. Dies ist für die Klassifikation des Stadiums des Pankreaskarzinoms und damit auch für die weiteren therapeutischen Schritte sehr wichtig. [3,5]

Symptome und Diagnosefeststellung

Wie schon erwähnt, in früherem Stadium verursacht das Pankreaskarzinom keine oder nur unspezifische Symptome, wie Bauchschmerzen die in den Rücken ausstrahlen, Appetit- und Gewichtsverlust oder Verdauungsstörungen. In späterem Stadium können Ikterus, Cholestase, Diabetes mellitus und Thrombosen in entfernten Venen vorkommen. Leider, treten die Symptome in meisten Fällen erst dann auf, wenn ein kuratives Therapieverfahren kaum noch möglich ist. Aus diesem Grund sollte bei obengenannten Symptomen eine schnelle Aufklärung stattfinden. [3]

Die sichere Diagnose kann nur mittels bildgebenden Methoden, wie Sonographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) inklusive Magnetresonanztomographie (MRCP) sowie mittels hoch sensitiver, invasiver Methode der endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) festgestellt werden. Von den Tumormarkern können zwei, von meisten Tumoren produzierter CA19-9 und das unspezifische CEA, im Serum bei der Progression der Krankheit erhöht sein. Die sind für die primäre Diagnosefeststellung wenig geeignet und dienen mehr der Verlaufskontrolle. [4]

Klassifikation

Die Klassifikation erfolgt nach dem Grad der Ausbreitung des Tumors. Für die Ermittlung des Tumorstadiums wird die international einheitliche TNM-Klassifikation nach UICC (Union International contre la Cancer) verwendet.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms AJCC [6,7]

pT	Ausbreitung des Tumors, <i>T-Klassifikation</i>
pTX	Primärtumor kann nicht untersucht werden
pT0	Kein Primärtumor nachweisbar
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Tumor begrenzt auf Pankreas; größter Durchmesser des Primärtumors $\leq$ 2cm
pT2	Tumor begrenzt auf Pankreas; größter Durchmesser des Primärtumors $\geq$ 2cm
pT3	Tumor wächst in peripankreatisches Gewebe ein, ohne Infiltration der angrenzenden großen Gefäßen (Truncus coeliacus und A. mesenterica sup.)
pT4	Tumor wächst in peripankreatisches Gewebe ein, mit Infiltration der angrenzenden großen Gefäßen (Truncus coeliacus und A. mesenterica sup.)
pN	Regionale Lymphknoten, <i>N-Klassifikation</i>
pNX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
pN0	Keine regionale Lymphknotenmetastasen
pN1	Nachweisbare regionale Lymphknotenmetastasen
pM	Fernmetastasen, <i>M-Klassifikation</i>
pMX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
pM0	Keine Fernmetastasen
pM1	Nachweisbare Fernmetastasen

Tabelle 2: Stadium Klassifikation des Pankreaskarzinoms [6]

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1-T3	N1	M0
Stadium III	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

1.2 Therapiemöglichkeiten des Pankreaskarzinoms

Die therapeutischen Maßnahmen hängen von dem Stadium des Pankreaskarzinoms bei der Diagnosefeststellung ab. Eine detaillierte Klassifikation und möglichst genaue Voruntersuchungen des Tumors sind entscheidend für den Einsatz der folgenden Therapie Möglichkeiten:

- Kurative Therapie
- Strahlentherapie
- Chemotherapie

1. Kurative Therapie

Chirurgische Resektion des Tumors ist einzige Möglichkeit einer kurativen Therapie und ist bei der Diagnosefeststellung, leider, bei nur ca. 15% bis 20% der Patienten möglich. Ziel der Operation ist die Resektion eines Pankreaskarzinoms mit größtmöglichem Sicherheitsabstand vom Resektionsrand, das heißt „Resektion im Gesunden, R0-Resektion, keine mikroskopisch nachweisbaren Karzinomzellen am Resektionsrand“. [8]

Die eingesetzten chirurgischen Maßnahmen und Operationstechniken unterscheiden sich von der Lokalisation des Tumors und von seiner Infiltration in die Nachbarorganen und Gefäße. Dabei unterscheidet man zwischen resektablen, grenzwertig resektablen und nicht resektablen Tumoren und es werden entweder nur betroffene Teile oder das Pankreas in Ganzem entfernt.

Bei Vorhanden von Fernmetastasen sollte keine chirurgische Resektion des Tumors durchgeführt werden, weil dadurch kein Benefit für die Patienten vorliegt und die Prognose nicht verbessert werden kann. [8]

2. Strahlentherapie

Anhand der Ergebnisse der bisherigen Studien kann die Strahlentherapie nicht als Standard angesehen werden. Ob diese eingesetzt wird, hängt vom Stadium der Erkrankung und dem Resektion-Status des Tumors ab. Die Strahlentherapie wird manchmal als adjuvante Therapie eingesetzt, um das Risiko für ein lokales Rezidiv zu verringern. Als neoadjuvante Therapie sollte die, nach randomisierten Studien, nicht eingesetzt werden. Bei lokal fortgeschrittenem, nicht operablem Pankreaskarzinom in Rahmen der Second-Line-Therapie wird die Strahlentherapie in oder ohne Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt. Und schließlich wird die auch als palliative Therapie zur Schmerzlinderung, bei den durch Metastasen oder durch Ausbreitung des Tumors ausgelösten Schmerzen, angewendet. [7]

3. Chemotherapie

Beim Pankreaskarzinom, wie bei anderen Karzinomen, hängt der Einsatz der Chemotherapie nach dem Stadium und dem Resektion-Status des Tumors ab. Im Allgemeinen kann man bei der Chemotherapie eine adjuvante, neoadjuvante oder palliative Therapieform unterscheiden.

- *Adjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms*

Eine adjuvante Chemotherapie wird nach der Resektion des Tumors eingesetzt mit dem Ziel, die eventuell verbliebenen Tumorzellen zu beseitigen und die Überlebensaussichten zu verbessern. Im Fall einer R0- oder R1-Resektion des Pankreaskarzinoms in Kombination mit eine adjuvante Chemotherapie zeigen die Studien eine signifikante Verbesserung der krankheitsfreien Überlebensrate-Overall Survival (OS) (5-Jahres-OS: 20,7% vs. 10,4%, 10-Jahres-OS: 12,2% vs. 7,7%) [9]. Die adjuvante Chemotherapie, in der Dauer von sechs Monate, sollte innerhalb 6 bis spätestens 12 Wochen nach der Operation eingesetzt werden. [9,10] Dabei stehen zwei ziemlich gleichwertige Therapieprotokolle mit Gemcitabin und 5-FU (Fluorouracil) zur Verfügung.

- *Neoadjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms*

Die neoadjuvante Therapie wird auch als präoperative Therapie bezeichnet und wird vor der Resektion des Tumors eingesetzt um die Tumormasse zu reduzieren. Nach der derzeitigen Studienlage sollte bei einem als resektabel eingestuftem Pankreaskarzinom keine neoadjuvante Chemotherapie oder Strahlenchemotherapie durchgeführt werden, weil die zu keiner Verbesserung der krankheitsfreien Überlebensrate führt. [11]

- *Palliative Chemotherapie des Pankreaskarzinoms*

Eine palliative Chemotherapie führt nicht zur Heilung einer Karzinom-Erkrankung sondern hat zum Ziel das Überleben der Patienten zu verlängern und die Lebensqualität zu erhöhen.

Die eingesetzte Chemotherapie kann in First-Line (Erstlinientherapie) und Second-Line (Zweitlinientherapie) unterteilt werden. Bei einer First-Line Chemotherapie handelt es sich um eine standardisierte Therapie mit den Mitteln der ersten Wahl für eine bestimmte Art des Tumors. Im Fall des nicht Ansprechens beziehungsweise bei der Progression der Erkrankung unter der eingesetzten First-Line-Chemotherapie, wird eine Second-Line-Therapie durchgeführt.

Im Fall eines metastasierenden, lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms bei Patienten in gutem Allgemeinzustand, sollte mit der Chemotherapie gleich nach der Feststellung der Diagnose begonnen werden. Andernfalls ist ein Benefit von der Chemotherapie für die Patienten, die in schlechtem Allgemeinzustand sind, fraglich [8].

➤ *First-Line-Therapie des lokal fortgeschrittenen, und/oder metastasierenden Pankreaskarzinoms [7]*

Monotherapie:

- Gemcitabin (1000 mg/m² über 30 Minuten Infusion) als Standardtherapie wöchentlich für drei Wochen alle 28 Tage
- Gemcitabin als Fix-Dose-Ratio 10 mg/m²/min
- Capecitabin

Einleitung

Die Monotherapie mit Gemcitabin wird bei Patienten in gutem Allgemeinzustand als Empfehlungsgrad B eingestuft, weil da die Kombinationstherapieprotokolle, FOLFIRINOX oder die Kombination von Gemcitabin mit nab-Paclitaxel, als bessere Therapieformen vorhanden sind.

Kombinationstherapie [7]:

- FOLFIRINOX (Fluorouracil/Leucovorin, Irinotecan, Oxaliplatin)
- Gemcitabin + nab-Paclitaxel (nano-particle albumin bound)
- Gemcitabine + Erlotinib
- Gemcitabin + Capecitabin
- Gemcitabin + Cisplatin
- Gemcitabin + Docetaxel + Capecitabine (GTX-Protokoll)
- Fluoropyrimidin + Oxaliplatin

Die Kombinationstherapie kann bei Patienten unter 75 Jahren in sehr gutem oder gutem Allgemeinzustand und mit einem bis 1,5-fach über die Norm erhöhten Bilirubin Wert eingesetzt werden.

➤ *Second-Line-Therapie des lokal fortgeschrittenen, und/oder metastasierenden Pankreaskarzinoms*

Bei einem Progress des Pankreaskarzinoms unter der First-Line-Therapie mit Gemcitabin sollte bei Patienten, die sich noch in einem guten Allgemeinzustand befinden, die Second-Line-Therapie durchgeführt werden. Welches Therapieprotokoll dabei eingesetzt wird, hängt davon ab, mit welcher Chemotherapeutika in der Erstlinientherapie behandelt wurde. Folgende Therapieschemata stehen zu Verfügung [7]:

- 5-Fluorouracil + Leucovorin + Irinotecan -> wenn vorher auf Gemcitabin-basierte Therapie erhalten wurde
- Gemcitabin -> wenn vorher mit dem FOLFIRINOX-Protokoll oder mit der Fluoropyrimidin-basierten Therapie behandelt wurde
- Fluoropyrimidin-basierte Therapie (eventuell in der Kombination mit dem Platin-Derivat) -> wenn vorher mit der Gemcitabin-basierten Therapie behandelt wurde

1.2.1 Neue Trends und Therapiestrategien

Trotz der oben beschriebenen Therapiemöglichkeiten haben die Erkrankten an das Pankreaskarzinom eine sehr schlechte Prognose. Deswegen besteht dringender Bedarf an weiteren Forschungen um die Tumorbilogie und das Geschehen auf molekulare Ebene des Pankreaskarzinoms zu verstehen, beziehungsweise weitere, für die Therapie geeignete, spezifische Targets zu identifizieren um das Therapieansprechen zu erhöhen und die Resistenzbildung zu reduzieren.

Wie schon erwähnt, kommt es bei dem Pankreaskarzinom im Prinzip zu einer Akkumulation von mehreren Mutationen in einer Zelle inklusive die Überexpression von Rezeptor-Liganden-Systeme, Onkogenaktivierung und Verlust der Tumorsuppressorgene wie zum Beispiel p53 oder p16. [12] Eine direkte Hemmung einer der beiden am häufigsten vorkommenden Mutationen in den Genen KRAS und CDKN2A ist leider nicht möglich. [13] Eine Möglichkeit wäre die Hemmung der verschiedenen Signalwege, die für die Proliferation, die Invasion und die Angiogenese der Tumorzellen verantwortlich sind. Dabei wird versucht, durch das Erproben von Kombinationen der Chemotherapeutika mit verschiedenen Angriffspunkten die Effektivität der Therapie zu erhöhen.

Eine weitere Strategie im Kampf gegen das Pankreaskarzinom, die derzeit untersucht wird, ist die Vakzinierung. Dabei wird versucht mittels eines Immunogens die Bildung von Antikörper zu stimulieren, die gegen den Tumorstwachstumsfaktor Gastrin-17 gerichtet sind. Die bisherigen Ergebnisse zeigen eine gute Verträglichkeit der Therapie und im Vergleich zur Placebo oder non-Responder fast doppelte Gesamtüberlebenszeit. [14]

Bei einer weiteren Studie wurde eine Vakzinierung mit deaktivierten Pankreas Tumorzellen, die mit GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) transfiziert wurden, durchgeführt. Die Behandlung wurde bei postoperierten Patienten durchgeführt. Die vorläufigen Ergebnisse zeigen bei Patienten mit besserer Immunantwort längere krankheitsfreie Überlebenszeit. [15]

1.3 EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) und VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) beim Pankreaskarzinom

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)

EGFR gehört zur Familie von vier Wachstumsfaktorrezeptoren („Human Epithelial Growth Factor Receptors“ *EGFR1/HER1 (ErbB-1)*, *HER2/c-neu (ErbB-2)*, *HER3 (ErbB-3)* und *HER4 (ErbB-4)*), die miteinander eng verwandt sind.

Es handelt sich um einen Transmembranrezeptor mit intrinsischer Tyrosinkinase-Aktivität und besteht aus extrazellulären, transmembranären und intrazellulären Regionen. [16] Als Liganden des EGFR wurden der epitheliale Wachstumsfaktor („Epithelial Growth Factor“, EGF), Amphiregulin, Epiregulin, Beta-Cellulin und der „Tissue Growth Factor α “ (TGF- α) [17,18,81]

Wenn sich ein Ligand an der extrazellulären Domäne der Wachstumsrezeptoren bindet, kommt es zu einer Paarbildung mit anderem, identischem oder andersartigem Vertreter der EGFR(HER)-Familie und darauf zu einer Weiterleitung des Signals an das Zellinnere [65]. Dabei kommt es zur Autophosphorylierung der intrazellulären Tyrosinkinasedomäne von EGFR, was zu einer Aktivierung von Signaltransduktionskaskaden führt und als Folge daraus werden

- die Migration und die Zellproliferation, über den RAS/RAF/MEK/MAPK-Weg, ausgelöst und
- die Invasion und das Zellwachstum, über die PI3K/Akt-Kaskade, gefördert (Abbildung 1)

Weiters, wurde durch die Aktivierung von EGFR auch eine vermehrte Expression des „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) und damit eine Stimulation der Angiogenese nachgewiesen [24,27,65]

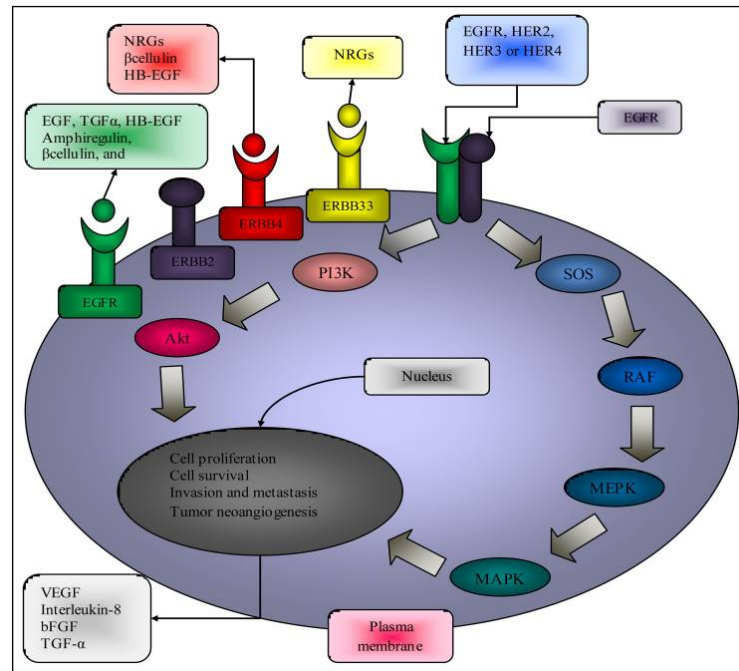


Abbildung 1: Signaltransduktionskaskade durch die Aktivierung des EGFR [65]

EGFR kommt in den gesunden Zellen aber auch in den Krebszellen vor. Der EGF-Rezeptor und seine Liganden sind bei verschiedenen Karzinomkrankungen überexprimiert oder kommen in Folge einer EGFR-Genamplifikation in höherer Dichte in der Tumorzelle vor. Das alles führt zur Förderung des unkontrollierten Tumorstwachstums und der Metastasenbildung [23]. Auch eine Mutation im EGFR-Gen kann zu einer konstitutiven, Liganden unabhängigen Aktivität des Rezeptors führen und damit die Aktivierung von antiapoptotischen und proliferativen Signalwegen auslösen [18,22,81].

In verschiedenen Studien wurde festgestellt, dass auch beim Pankreaskarzinom in 30 bis 60% eine EGFR-Überexprimierung vorhanden ist [20,21]. Die zeigten eine signifikante Korrelation zwischen erhöhter EGFR-Expression mit dem Fortschritt der Erkrankung sowie mit der Lebermetastasierung und schlechterer Überlebensrate im Vergleich zum Pankreaskarzinom ohne EGFR-Überexprimierung. Dabei konnte festgestellt werden, dass nicht nur membranöse sondern auch zytoplasmatische EGFR-Überexprimierung für den aggressiven Verlauf von Pankreaskarzinom verantwortlich sind [19,81].

Aus diesen Gründen stellt die Hemmung des EGFR-Signalweges ein wichtiges Target bei der Therapie verschiedener Tumorerkrankungen dar. Bisherige Studien, die eine Kombination von EGFR-Inhibitoren mit zytotoxischer Chemotherapie untersucht haben, zeigten eine Reduktion von Tumor-induzierter Angiogenese und eine Regression und Apoptose der Tumorzellen. [18,73]

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

VEGF, ein dimeres Glykoprotein, stellt eine Familie der Wachstumsfaktoren dar, welche für die Angiogenese, das Wachstum von neuen Blutgefäßen aus bereits bestehenden, eine entscheidende Rolle hat. Zu dieser Familie gehören VEGF-A, -B, -C, -D und PlGF (Placental Growth Factor). Die Funktion von VEGF ist vielseitig, beruht vor allem auf der Stimulation der Proliferation von vaskulären Endothelzellen, was zur Angiogenese und darüber hinaus zur Morphogenese führt. Eine weitere wichtige Wirkung ist die Erhöhung der Permeabilität von den Blutgefäßen. [28,81]

Ihre Funktion bewirken alle Mitglieder der VEGF-Familie durch die Bindung an einen der drei verschiedenen Rezeptoren, VEGFR 1-3. Hier handelt es um homologe transmembranäre Tyrosinkinase-Rezeptoren. Die VEGF-Mitglieder binden mit unterschiedlicher Affinität an ihren Rezeptoren. Nach der Bindung kommt es zur Dimerisierung der Rezeptoren und gegenseitige Phosphorylierung der intrazellulären Domänen was zu ihrer Aktivierung und dadurch zur zellulären Signaltransduktion führt. [28]

Bei vielen Arten der Tumoren konnte eine Überexprimierung von VEGF-A und seinen Rezeptoren, vor allem VEGFR- 1 und -2, festgestellt werden. Dies führt zur Stimulierung der Tumorangiogenese und zu dem Wachstum und Metastasierung von Tumorzellen. Weil dieses VEGF/VEGF-Rezeptor System so eine wichtige Rolle in der Tumorbilogie spielt, stellte seine Hemmung einen wichtigen Angriffspunkt in der Therapie der Tumorerkrankungen dar. [28,81]

Auch beim Pankreaskarzinom ist die Exprimierung von VEGF und seinen Rezeptoren erhöht. In-vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass mehr als 70% der Pankreas-Tumorzellen verstärkt VEGF sekretieren. Im Vergleich zu gesunden

Einleitung

Menschen zeigen die Patienten mit Pankreaskarzinom eine höhere VEGF Konzentration im Serum. Es besteht eine Signifikanz zwischen VEGF-Überexprimierung, Tumor Stadium und Vorhandensein von Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen. [29,30,81]

Wie schon oben beschrieben, spielen sowohl EGFR als auch VEGF/VEGF-Rezeptor zusammen eine wichtige Rolle bei der Proliferation vom Pankreaskarzinom. Beide sind überexprimiert und korrelieren mit dem schlechten Krankheitsverlauf. Es wurde festgestellt dass beide Faktoren, durch ausgelöste intrazelluläre Signalkaskade, gegenseitige Wirkung haben: auf eine Seite vermittelt aktivierter EGFR eine erhöhte VEGF Expression und auf andere Seite ist VEGF auf Resistenzbildung gegenüber EGFR Inhibitoren beteiligt. [18,25,26]

Diese Erkenntnis bietet mit einer anti-EGFR- und anti-VEGF-Therapie die dualen biologischen Angriffspunkte in der Behandlung der Tumorerkrankungen. In präklinischen Untersuchungen bei Kolon- und Pankreas- Xenograft-Modellen zeigte diese Kombination eine geringe additive anti-Tumor Wirkung. [31,32,34,26] Auf andere Seite, kann die Hemmung der Angiogenese eines Tumors diesen nicht vollständig eliminieren und zur Heilung führen. In vielen Studien konnte eine Kombination von anti-EGFR und/oder anti-VEGF- wirkenden Substanzen mit einer klassischen zytostatischen Chemotherapie gute und ergänzende Wirkung auf die Tumor-Proliferation zeigen. [34,35,36,81]

1.4 Oxidativer Stress und Pankreaskarzinom

Reaktive Sauerstoff-Spezies (ROS) haben eine wichtige Rolle in vielen physiologischen aber auch in pathologischen Prozessen im Organismus. Dabei handelt es sich um hoch aktive O₂-Metaboliten und dazu gehören Superoxid Radikal [O₂^{-•}], Hydroxyl-Radikal [OH[•]], Wasserstoffperoxid [H₂O₂], Hydroperoxyl-Radikal [HO₂[•]], Alkoxy-Radikal [RO[•]], Peroxyl-Radikal [ROO[•]]. Die entstehen durch intrazelluläre Enzyme die an verschiedenen Oxydationsreaktionen beteiligt sind, wie zum Beispiel NADPH-Oxidase (NOX), Phospholipase A₂ (PLA₂), Lipoxygenase und Xantinoxidase. Ein großer Teil von Reaktive Sauerstoff-Spezies (ROS) wird in Phagozyten mittels NADPH-Oxidase produziert und stellt einen initialen Schritt im Prozess der Phagozytose. Auch in anderen Arten von Zellen werden ROS gebildet, die an verschiedenen intrazellulären Signalwegen und damit sowohl an Wachstums- und Proliferationsprozessen als auch am Apoptose beteiligt sind. [38,39]

Eine erhöhte Produktion von ROS wurde auch bei humanen Tumorzellen beobachtet. Die genaue Rolle von ROS bei verschiedenen Tumoren ist noch immer unbekannt. Es konnte gezeigt werden, dass die ROS als Inhibitoren der Apoptose bei Leukämie, Kolorektal- und Prostata-Karzinomzellen fungieren. [37]

Auch in der Pathogenese des Pankreaskarzinoms zeigen sich die ROS als ein wichtiger Faktor. Bei der Untersuchungen an den humanen Pankreaskarzinom Zelllinien MIA PaCa-2 und PANC-1 wurde festgestellt dass die verschiedenen Wachstumsfaktoren, wie Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) und Transforming growth factor- β (TGF- β), zur erhöhten Aktivität der NADPH-Oxidasen (NOX) führen und damit zur erhöhten Bildung von intrazellulären ROS. Im nächsten Schritt wird dadurch eine Signal Kaskade ausgelöst, die eine Hemmung der Apoptose in der Tumorzelle verursacht. [37,38]

Weitere Faktoren, die zum Oxidativen Stress im Organismus führen können, sind auch verschiedene Zytostatika die in Rahmen der Chemotherapie eingesetzt werden. Einige davon werden auf oxidativem Weg metabolisiert und dadurch induzieren die Bildung von ROS, andere wieder reduzieren oder hemmen physiologische Anti-Oxidativen Mechanismen. [40]

1.5 Wirkstoffprofile

Trotz verschiedener Therapiemöglichkeiten blieb der Erfolg in der Behandlung des Pankreaskarzinoms aus. Aus diesem Grund werden verschiedene Kombinationen von Chemotherapeutika mit unterschiedlichen Angriffspunkten, so genannte zielgerichtete Tumorthherapie, erprobt um eine signifikante Verlängerung der Überlebensrate zu erreichen. In Rahmen der klinischen Studie „REBECA“ wurde die Kombination von folgenden drei Wirkstoffen näher untersucht:

1.5.1 Erlotinib

Erlotinib (OSI-774) ist ein so genanntes „Small Molecule“ welches als Tyrosinkinase-Inhibitor des epidermalen Wachstumsfaktors bei der Chemotherapie der soliden Tumoren eingesetzt wird. Der epitheliale Wachstumsfaktor („Epithelial Growth Factor Receptor“, EGFR, auch als HER1 bekannt) wird an der Oberfläche von normalen bzw. gesunden Zellen und Krebszellen exprimiert, und ist bei vielen Arten von Tumoren an der Proliferation, Invasion und Metastasierung beteiligt. [17]

Chemisch gesehen handelt es sich um ein N-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-amin, Summenformel $C_{22}H_{23}N_3O_4$ und Molekulargewicht 393.44 g/mol, mit folgender Strukturformel [82]:

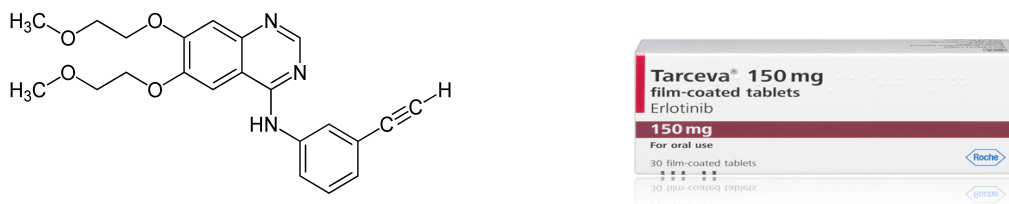


Abbildung 2: Chemische Struktur von Erlotinib (links) [82] und Verpackung von TARCEVA® Tabletten (rechts)

TARCEVA® Tabletten (Abbildung 2) enthalten Erlotinib in Salz Form als Erlotinib-hydrochlorid, Summenformel $C_{22}H_{23}N_3O_4 \cdot HCl$ und Molekulargewicht 429.90 g/mol.

Wirkmechanismus:

Die Wirkung von Erlotinib beruht auf der Hemmung der zytoplasmatischen Tyrosinkinasedomäne des Wachstumsfaktor-Rezeptors von Typ 1, deren physiologische Aufgaben in der Steuerung vieler epithelialen Differenzierungs bzw. Proliferationsvorgänge liegen. [51]

Wie schon in der Einleitung beschrieben wurde, gehört EGFR zur Familie der Wachstumsfaktorrezeptoren. Nach der Aktivierung des Rezeptors durch die Bindung von Liganden an extrazellulären Domänen, kommt es zur intrazellulären Dimerisierung und gegenseitigen Autophosphorylierung. Dadurch wird eine intrazelluläre Signalkaskade ausgelöst, die das Wachstum, die Proliferation und die Migration der Zellen fördert. [74]

Erlotinib ist in der Lage die Signalkaskade durch die Blockade der intrazellulären Rezeptordomäne zu inhibieren. Dies passiert durch eine reversible Bindung von Erlotinib an die ATP-Bindungsstelle der Tyrosinkinase. Dadurch wird die Autophosphorylierung und am Ende die Aktivierung der Signaltransduktion verhindert was dazu führt, dass die Zellproliferation gestoppt und Zelltod über den intrinsischen Apoptoseweg ausgelöst wird. [75]

Es konnte gezeigt werden, dass bei bestimmten Tumoren mit der schon erwähnten, aktivierenden EGFR-Mutation die Wirkung von Erlotinib deutlich besser ist als bei jenen mit EGFR-Wildtyp. [41]

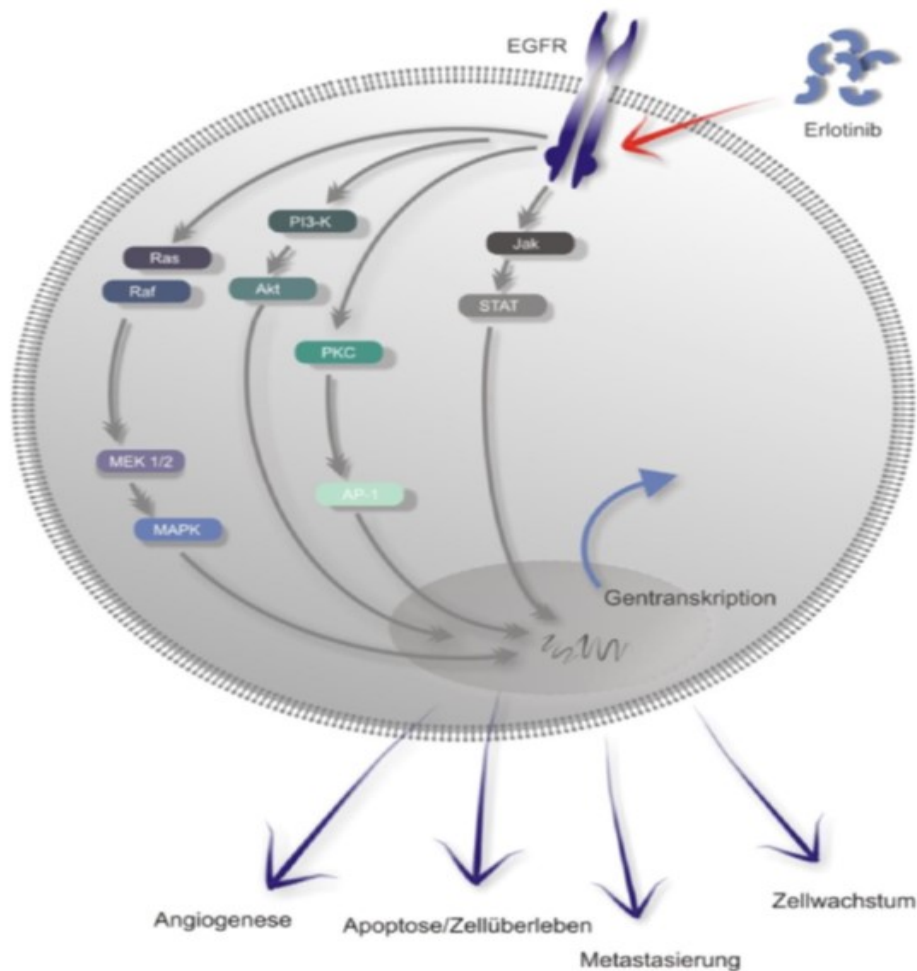


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Erlotinib [76]

Indikation

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) [47,51]

- First-Line Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.
- Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC, wenn sich der Krankheitszustand nach 4 Behandlungszyklen mit einer platinhaltigen First-Line-Standardtherapie nicht geändert hat oder wenn schon mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie erfolglos geblieben ist.

Einleitung

- Bei Patienten mit EGFR-IHC-negativen Tumoren konnten keine klinisch relevanten Vorteile der Behandlung beobachtet werden.

Pankreaskarzinom [47,51]

- Behandlung von metastasierendem Pankreaskarzinom in Kombination mit Gemcitabin

Dosierung und Verabreichung

Die empfohlene Dosierung, die von der Art des Tumors abhängig ist, wird bzw. sollte mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit oral eingenommen werden, weil die Exposition nach oraler Gabe bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme erhöht sein kann.

Pharmakokinetik

Resorption: Maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Erlotinib nach oraler Gabe wird nach zirka 4 Stunden (t_{max}) erreicht. In einer Studie mit gesunden Probanden wurde die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit bei 59% gemessen (55-63%) [42].

Verteilung: Das scheinbare Verteilungsvolumen von Erlotinib beträgt durchschnittlich 232 l und diffundiert in menschliches Tumorgewebe. Erlotinib zeigt eine hohe Plasmaproteinbindungsrate von ca.95% und bindet vor allem an Serumalbumin und α_1 -sauerer Glykoprotein. [47,51]

Metabolisierung und Elimination: Beim Menschen erfolgt die Metabolisierung von Erlotinib durch die Cytochrom-P450-Enzyme, und zwar vor allem in der Leber durch CYP3A4 und in geringerem Ausmaß durch CYP1A2. Weiters, wird es extrahepatisch durch CYP3A4 im Darm, CYP1A1 in der Lunge und CYP1B1 im Tumorgewebe metabolisiert. Es sind drei Hauptmetabolisierungswege von Erlotinib bekannt:

1. O-Demethylierung und anschließende Oxidation einer der beiden Seitenketten zu den Carbonsäuren

Einleitung

2. Oxidation des Aceylenanteils und drauf folgende Hydrolyse zur Aryl-Carbonsäure, und
3. aromatische Hydroxylierung des Phenyl-Acetylenanteils.

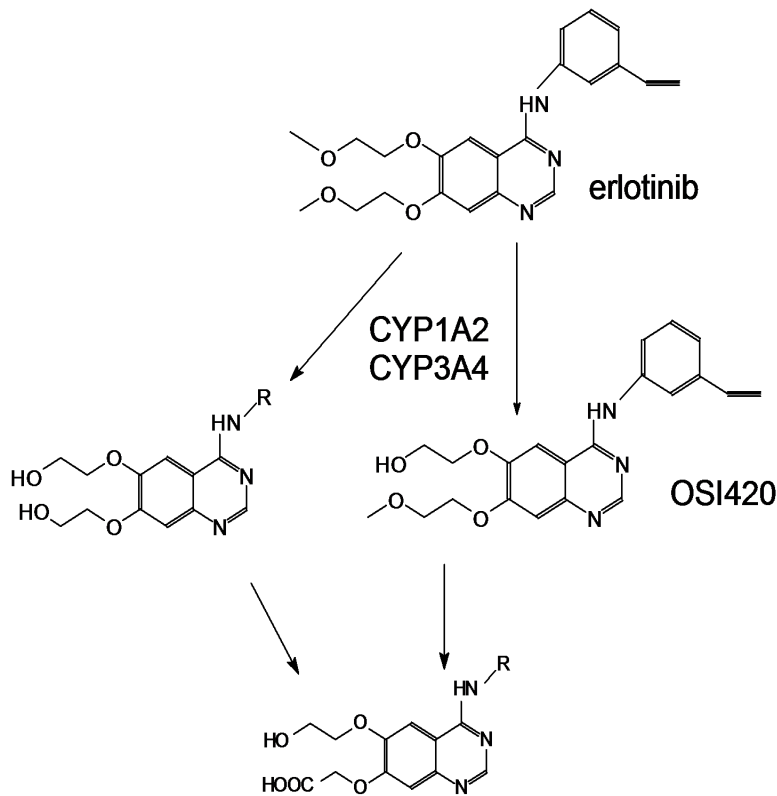


Abbildung 4: Erlotinib Metabolismus

Durch oben beschriebene Stoffwechselwege wird Erlotinib in der Regel zu vier Metaboliten abgebaut, wobei die OSI-420 und OSI-413, die durch O-Demethylierung gebildet werden, Hauptmetaboliten darstellen. Diese zwei Metaboliten zeigen eine ähnliche Wirksamkeit und Pharmakokinetik wie Erlotinib und liegen zu weniger als 10% in Plasma vor. [43,77]

Die Elimination des Wirkstoffes erfolgt in Form der Metaboliten, und zwar zu 90% über den Fäzes und ca.9% über die Nieren, und nur 2% wird als Ausgangssubstanz ausgeschieden.

Bei einer populations-pharmakokinetischen Untersuchung mit Erlotinib als Monotherapie betrug eine scheinbare Gesamtkörperclearance von 4.47 l/h mit

einer medianen Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2 \lambda z}$) von 36.2 Stunden. Die Steady State-Konzentration ist nach etwa 7-8 Tagen Erlotinib-Gabe erreicht. Es zeigte sich kein klinisch signifikanter Unterschied zwischen der scheinbaren Clearance und dem Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Ethnie der Patienten.

Auf der anderen Seite, korrelierte eine erhöhte Konzentration von Gesamtbilirubin und α 1-saures Glykoprotein in Serum mit einer niedrigeren scheinbaren Clearance-Rate. [47,52]

Interaktionen

Da Erlotinib hauptsächlich durch CYP3A4 und CYP1A2 metabolisiert wird, sind die Wechselwirkungen mit Wirkstoffen, die durch selben Enzymen metabolisiert werden oder die als Inhibitoren oder Induktoren dieser Enzymen fungieren, zu erwarten bzw. wurden schon beschrieben.

Eine gleichzeitige Therapie mit stark wirksamen CYP3A4-Inhibitoren, z.Bsp. Azolantimykotika, Proteaseinhibitoren, Erythromycin oder Clarithromycin, führte zur reduzierten Metabolisierungsrate von Erlotinib und zu einer Zunahme der Plasmakonzentration um 69% und der AUC um 86%.

Auf andere Seite, stark wirksame CYP3A4-Induktoren, Bsp. Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin oder Johanniskraut, erhöhen die Metabolisierungsrate von Erlotinib und damit wird seine Plasmakonzentration reduziert.

Bei einer Kombination von Erlotinib mit Ciprofloxacin, einem moderaten CYP1A2-Inhibitor, wurde eine signifikante Erhöhung der AUC von Erlotinib um 39% und keine signifikante Veränderung von C_{max} festgestellt. Deshalb sind solche Kombinationen mit moderaten oder starken CYP1A2-Inhibitoren vorsichtig zu betrachten. [47,51]

Erlotinib selbst ist ein starker Inhibitor von CYP1A1 und mäßiger Inhibitor von CYP3A4 und CYP2C8. Eine gleichzeitige Gabe mit den CYP3A4-Substrate (Midazolam und Erythromycin) bzw. mit dem CYP3A4/2C8-Substrat (Paclitaxel) zeigte keinen Einfluss auf die Clearance des Substrates. Daher sind

Einleitung

Wechselwirkungen mit der Clearance anderer CYP3A4-Substrate eher nicht zu erwarten. [47]

Außerdem ist Erlotinib ein starker Inhibitor der Glucuronisierung durch die UDP-Glucuronyltransferase UGT-1A1 und zeigt damit die Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen die auf diesem Weg eliminiert werden. [51]

Weiters, wurde anhand der Kombination von Erlotinib und Antikoagulantien auf Cumarin-Basis eine Verlängerung der Prothrombinzeit mit Anstieg des INR (International Normalized Ratio) berichtet. Das führte zu Blutungen die in einigen Fällen sogar tödlich ausgingen. Deshalb sollten bei solchen Patienten die Protrombinzeit oder INR regelmäßig überwacht werden. [47,51]

Die Löslichkeit von Erlotinib ist pH-abhängig und wird bei einer Erhöhung des pH-Wertes über 5 deutlich reduziert. Damit wird auch seine Bioverfügbarkeit negativ beeinflusst. [48]

In einer präklinischen Studie mit gesunden Probanden, denen eine Woche lang Erlotinib und Omeprazol, ein Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI), gleichzeitig verabreicht wurde, führte die Kombination zur niedrigeren Exposition von Erlotinib (AUC) um 46% und Cmax um 61%. Auch in Kombination mit Ranitidin, einem H2-Rezeptorantagonist (H2-RA) kam es zur Reduktion von AUC um 33% und Cmax um 54%. Eine zeitlich versetzte Gabe von Erlotinib zu Ranitidin, dh. 2 Stunden vor oder 10 Stunden nach der zweimal täglichen 150mg Ranitidin Gabe, verminderte die Reduktion von AUC auf 15% und vom Cmax auf 17%. [44]

In einer anderen, großen Studie bei Patienten mit Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) wurde dieser negative Einfluss von PPI und H2-RA auf Effektivität einer Erlotinib Therapie bestätigt. [45]

Aus dem oben Beschriebenen ist auszugehen, dass die Antazida ähnliche Wirkung auf die Resorption von Erlotinib zeigen und sollten deshalb, wenn notwendig, mindestens 4 Stunden vor oder 2 Stunden nach der Erlotinib Dosis eingenommen werden. [47]

Außerdem führt die gleichzeitige Kombination von Erlotinib mit Capecitabin zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der AUC von Erlotinib und grenzwertige Erhöhung von $C_{\max}$ im Vergleich zur Monotherapie.

Eine Kombination von Erlotinib und Gemcitabin zeigte in einer Phase-Ib-Studie keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik einer von diesen zwei Wirkstoffen. [47]

Auch Rauchen zeigt eine Rolle auf die Pharmakokinetik von Erlotinib: in einer Studie wurde bestätigt, dass das Rauchen die Exposition gegenüber dem Erlotinib um 50-60% erniedrigt. Im Vergleich zu Nicht-Raucher kam es zu einer signifikanten Reduktion von $AUC_{0-\infty}$, $C_{\max}$ und C_{thruth} nach 24h. [46] Aus diesem Grund sollten die Patienten während der Therapie das Rauchen einstellen. [47]

1.5.2 Bevacizumab (Handelsname Avastin®)

Bevacizumab ist ein rekombinant hergestellter, humanisierter monoklonaler Antikörper aus der Familie der Immunglobuline (IgG1) und besteht, als eine IgG1-Kappa-Antikörper-Isoform, aus zwei identischen leichten Ketten, 214 Aminosäureresten, und zwei schweren Ketten mit je 453 Aminosäureresten.

Das Molekulargewicht von Bevacizumab beträgt 149 kDa. [57]



Abbildung 5: Proteinstruktur von Bevacizumab (links) und Verpackung von Avastin® [57]

Wirkmechanismus

Die Wirkung von Bevacizumab basiert auf seine Bindung an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor, der für die Vaskulogenese und Angiogenese verantwortlich ist. Dadurch wird die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren auf der Oberfläche von Endothelzellen blockiert, was zur verminderten Vaskularisierung von Tumoren führt und das Tumorwachstum bremst. [56]

Indikation

- Metastasiertes Kolon- und Rektumkarzinom in Kombination mit einer auf Fluoropyrimidin basierten Chemotherapie
- Metastasiertes Mammakarzinom in Kombination entweder mit Paclitaxel zur First-Line Therapie, oder mit Capecitabin wenn andere chemotherapeutische Behandlung mit Taxanen oder Anthracyclinen nicht geeignet ist
- Bei metastasierendem, nichtoperablem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchiakkarzinom in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung
- Fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Nierenzellkarzinom in Kombination mit Interferon alfa-2a
- Fortgeschrittenes, epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder Peritonealkarzinom in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel als Primärtherapie, oder in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin bei VEGF-Inhibitor-naiven Patienten mit erstem Platin-sensitivem Rezidiv dieser Tumoren [56,58]

Dosierung und Verabreichung

Die Applikation von Bevacizumab erfolgt immer als intravenöse Infusion.

Die erste Dosis sollte langsam über 90 Minuten verabreicht werden. Wenn diese erste Infusion vom Patienten gut vertragen wurde, kann die Infusionsdauer auf 60 Minuten bzw. bei weiterhin guter Verträglichkeit auf 30 Minuten reduziert werden.

Die Dosierung, in Abhängigkeit vom Tumor, beträgt zwischen 5 mg/kg und 10 mg/kg einmal alle 2 Wochen oder 7,5 mg/kg bis 15 mg/kg einmal alle 3 Wochen [58].

Pharmakokinetik

Verteilung: Zentrales Verteilungsvolumen (V_c , Volumen des zentralen Kompartiments) von Bevacizumab beträgt bei Frauen 2,73 l und bei Männer 3,28 l. Die männliche Patienten zeigen, nach der Korrektur des Körpergewichtes, um ca. 20% höheres Verteilungsvolumen (V_c) als Frauen. [58]

Metabolismus und Elimination: Die Biotransformation von Bevacizumab entspricht dem eines körpereigenen, nicht VEGF-binenden Immunoglobulin G.

Bevacizumab wird in Endothelzellen und überall in Körper proteolytisch abgebaut und über die Nieren und die Leber eliminiert.

Die Gesamtkörperclearance beträgt durchschnittlich bei Frauen 0,188 l/Tag und bei Männern 0,220 l/Tag, und wieder zeigen die männlichen Patienten, nach der Korrektur des Körpergewichtes, um 17% höhere Clearance-Werte als die Frauen.

Die terminale Halbwertszeit ist, durch die Bindung des IgG an den FcRn-Rezeptor und damit verursachten Schutz vor zellulärer Metabolisierung, sehr lang, und beträgt bei Frauen 18 und bei Männern 20 Tage.

Die populations-pharmakokinetische Studien zeigten keinen klinisch signifikanten Unterschied zwischen dem Alter der Patienten und der Pharmakokinetik von Bevacizumab. Wie schon oben beschrieben, zeigen die männlichen Patienten signifikant höhere pharmakokinetische Werte als die weiblichen Patienten.

Andererseits, korrelierte eine niedrige Konzentration von Albumin in Serum mit um 30% erhöhter Gesamtkörperclearance-Rate. [56,58]

Interaktionen: Bisherige Studien zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bevacizumab bei einer gleichzeitigen Chemotherapie mit anderen zytostatischen Arzneimitteln, wie Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, 5-Fluorouracil, Irinotecan und Doxorubicin. [58]

1.5.3 Capecitabin (Handelsname Xeloda®)

Capecitabin gehört zur Gruppe der Antimetaboliten. Es handelt sich um ein Prodrug, eine Vorstufe eines nicht-zytotoxisch wirkenden Fluoropyrimidin-Carbamats, das nach der oralen Einnahme in den zytotoxischen 5-Fluorouracil (5-FU) biotransformiert wird. Chemisch gesehen handelt es sich um ein Pentyl[1-(3,4-dihydroxy-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-5-fluoro-2-oxo-1H-pyrimidin-4-yl]carbamate, Summenformel $C_{15}H_{22}FN_3O_6$, Molekulargewicht 359.35 g/mol, mit folgender Strukturformel [50]:

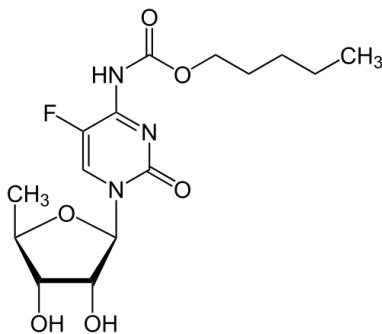


Abbildung 6: Strukturformel von Capecitabin (links) und Verpackung von Xeloda® Tabletten (rechts) [50]

Wirkmechanismus

Antimetabolite zeigen Ähnlichkeiten mit körpereigenen Metaboliten und werden an Stelle dieser in die Nukleinsäure eingebaut was letztendlich zur Unterbrechung der Zellsynthese und zum Zelltod führt. So ist es auch bei Capecitabin, das über mehrere enzymatische Schritte in der Leber aktiviert wird und am Ende durch die

Einleitung

Thymin-Phosphorylase (ThyPase) in 5-Fluorouracil verwandelt wird. Dieses „Schlüssel-Enzym“, Thymin-Phosphorylase, befindet sich, in geringerer Konzentration, in gesundem Gewebe aber in viel höherer Konzentration und mit höherer Aktivität im Tumorgewebe. Dies führt dazu, dass die Bildung von 5-Fluorouracil fast ausschliesslich in den Tumorzellen stattfindet [49].

Da 5-Fluorouracil als Pyrimidin-Analoga fungiert, wird es statt Cytosin und Thymin bei der DNA bzw. statt Uracil bei der RNA eingebaut. Als Ergebnis kommt es zur Hemmung der DNA-Synthese und der Zellteilung, bzw. zur Synthese fehlerhafter RNA, wodurch die Protein-Biosynthese inhibiert wird. [49]

Indikation

- Adjuvante Therapie nach der Operation des Kolonkarzinoms Stadium III
- Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms
- First-line Therapie des Magenkarzinoms in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie
- Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom als Monotherapie, nach Versagen von Taxanen oder Anthracyclinen oder in Kombination mit Docetaxel nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie [54]

Dosierung und Verabreichung

Capecitabin wird oral, innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit verabreicht.

Die empfohlene Dosierung richtet sich nach der Art des Tumors und wird in mg/m^2 Körperoberfläche berechnet und dann in Anzahl der Tabletten umgerechnet.

Pharmakokinetik

Resorption: Capecitabin wird nach oraler Verabreichung schnell und unverändert, dank der seitlichen Carbamat-Kette, aus dem gastrointestinalen Trakt resorbiert und in der Leber in zwei Metaboliten, 5'-Desoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR) und 5'-Desoxy-5-fluoridin (5'-DFUR) biotransformiert. Die

pharmakokinetische Studie zeigte daß die Parameter für Capecitabin (CCB), 5'-DFCR und 5'-DFUR am Tag 1 und am Tag 14 ähnlich sind. Am 14. Tag der Capecitabin-Einnahme in der Dosierung von 1250 mg/m² wurden folgende C_{max}, T_{max} und AUC_{0-∞} Werte gemessen: CCB 4,67 µg/ml, 1,5 h und 7,75 µg*h/ml, 5'-DFCR 3,05 µg/m, 2,0 h und 7,24 µg*h/ml; 5'-DFUR 12,1 µg/ml, 2,0 h und 24,6 µg*h/ml; 5-FU 0,95 µg/ml, 2,0 h und 2,03 µg*h/ml und FBAL (α-Fluoro-β-alanin) 5,46 µg/ml, 3,34h und 36,3 µg*h/ml. [49,54]

Verteilung: Das scheinbare Verteilungsvolumen des Prodrugs beträgt durchschnittlich 200 L. Capecitabin zeigt relativ geringe Proteinbindung in Ausmaß von 54% und wird vor allem an Serumalbumin konzentrationsunabhängig gebunden. [53]

Metabolismus und Elimination: Capecitabin wird in der Leber metabolisiert. Zuerst wird durch die hepatische Carboxyleserase (hCE) zu 5'-DFCR und anschließend durch die Cytidin-Deaminase, die in der Leber und im Tumorgewebe vorkommt, zu 5'-DFUR umgewandelt. Danach wird aus dem 5'-DFUR durch die Thymidin-Phosphorylase, die, wie schon oben erwähnt, in höherer Konzentration im Tumorgewebe vorkommt, das eigentlich zytotoxisch wirksame 5-FU gebildet.

Weiters wird 5-FU durch die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) zum Dihydro-5-fluorouracil (FUH₂), welches weniger toxisch ist, katabolisiert. Darauf folgt die Spaltung des Pyrimidin-Ringes durch die Dihydropyrimidinase und die Entstehung von 5-Fluoroureidopropionsäure (FUPA), welche dann am Ende durch die β-Ureido-Propionase zu α-Fluoro-β-alanin (FBAL), das mit dem Urin ausgeschieden wird, abgebaut wird.

Die Elimination von Capecitabin und seinen Metaboliten erfolgt überwiegend (95,5%) mit dem Urin in Form von FBAL (57%). Die Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) für CCB 0,85h, 5'-DFCR 1.11h, 5'-DFUR 0.66h, 5-FU 0.76h und FBAL 3.23h. [49,54]

Einleitung

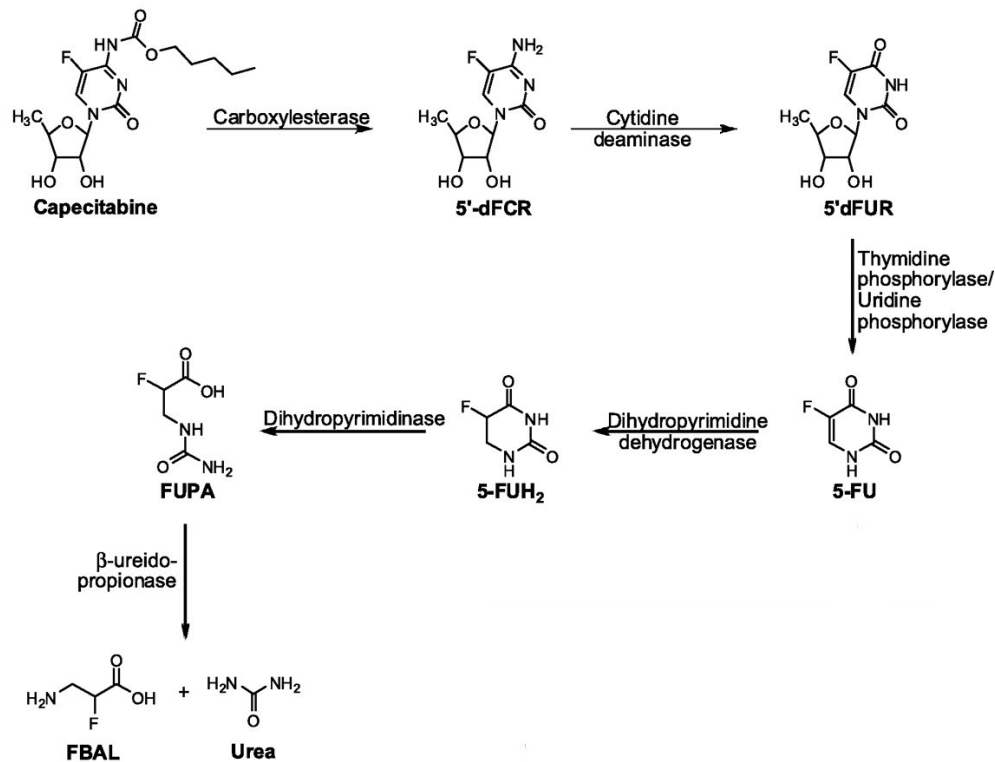


Abbildung 7: Metabolismus von Capecitabin [78]

Interaktionen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Capecitabin und Antikoagulantia von Kumarintyp, wie Warfarin oder Phenprocoumarin, kommt es zum Anstieg der AUC von S-Warfarin und zur Steigerung der INR-Werte was letztendlich zur erhöhten Blutungsgefahr bei der Patienten führt. Die Interaktion basiert auf der Hemmung des Isoenzym CYP2C9 seitens des Capecitabins. Obwohl keine weiteren Wechselwirkungsstudien zwischen Capecitabin und CYP2C9-Substraten durchgeführt wurden, ist bei solcher Kombination Vorsicht geboten.

Weiteres wurde bei gleichzeitiger Einnahme mit Antazida erhöhte Plasmakonzentration von CCB und 5'-DFCR, aber nicht von 5'-DFUR und 5-FU, beobachtet. [49,54]

2 Rationale

In der vorliegenden Dissertation soll die Pharmakokinetik und der Metabolismus von Erlotinib bei Patienten, die eine neue Chemotherapie zusammen mit Capecitabin und Bevacizumab gegen fortgeschrittenes Pankreaskarzinom erhalten, untersucht werden.

Diese Dreierkombination in der Therapie des Pankreaskarzinoms ist vollkommen neu und soll eine Verbesserung des derzeitigen Therapieschemas einleiten. Allerdings ist die optimale Dosis dieser drei Medikamente noch nicht festgestellt worden.

In Rahmen dieser klinischen Phase Ib Untersuchung werden unterschiedliche Dosierungen von Erlotinib mit Capecitabine und Bevacizumab kombiniert (Dosis-Eskalation), um eine möglichst effektive Chemotherapie bei gleichzeitig geringen Nebenwirkungen zu erreichen.

Zudem wird untersucht, ob die beiden anderen Arzneistoffe einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Erlotinib in den einzelnen Patienten besitzen oder nicht.

Weiters wird in bestimmten Blutproben die Menge an freien Sauerstoffradikalen gemessen und überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der Konzentration von reaktiven Sauerstoffspezies und der oxidativen Metabolisierungsrate von Erlotinib besteht.

Die pharmakokinetische Auswertung der Daten erfolgt über Kompartiment- und kompartimentunabhängige Modelle (single- und multiple dose) mittels der Software WinNonlin Professional 5.0 Pharsight Corporation, CA 94041, USA.

Im Laufe der Dissertation soll noch geklärt werden, ob ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) während der Erlotinib Therapie unter bestimmten Voraussetzungen empfehlenswert ist oder nicht. Aus diesem Grund werden zwei folgende Untersuchungen geplant:

- bei eine Reihe von Patienten, die an dieser klinischen Untersuchung teilgenommen haben, wird TDM bei Langzeittherapie mit Erlotinib durchgeführt. Dabei soll die gesamte mitverabreichte Medikation und eine diesbezüglich mögliche pharmakokinetische Auswirkung auf die Erlotinib Konzentrationen (drug-drug interaction, DDI) abgeklärt werden. Letztlich soll die Frage beantwortet werden, ob ein TDM bei bestimmter Co-Medikation notwendig ist oder nicht.
- Weiters wird bei einem Patient mit hohen Bilirubin Werten das TDM durchgeführt und es wird die Frage nachgegangen ob es bei der Therapie mit Erlotinib, unter solchen Bedingungen, zur toxischen Konzentrationen kommt und ob die Therapie sicher ist oder nicht. Als Hintergrund für diese Überlegung ist die bekannte Tatsache, dass Erlotinib ein starker Inhibitor von dem Enzym UDP-Glucuronosyltransferase (UGT1A1) ist, der generell für die Glucuronidierung von Arzneistoffen verantwortlich aber auch an der Bilirubin Ausscheidung beteiligt ist. [52]

3 Experimenteller Teil

Die vorliegende Dissertation stellt den pharmakokinetischen Teil einer klinischen Prüfung (REBECA Studie) mit neuer Wirkstoff-Kombination dar.

3.1 Studiendesign

In der REBECA Studie (EUDRACT #2008-004444-36), eine 1b Phase klinischer Untersuchung, wurde die neue Kombinationstherapie mit folgenden drei Chemotherapeutika: Erlotinib (Tarceva®), Bevacizumab (Avastin®) und Capecitabine (Xeloda®) bei der Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem und/oder metastasierendem Pankreaskarzinom erprobt

Die Studie wurde in zwei Teile unterteilt mit folgenden Aufgaben:

Teil I:

Primärer Endpunkt :

- Bestimmung der Sicherheit bzw. maximal tolerierbare Dosis (MTD, maximum tolerated dose) oben genannte Tripel-Kombinationsschemata (EBC-Regime)
- Bestimmung der vorläufigen Dosierung (PRD, preliminary recommended dose) für den zweiten Teil der Studie

Sekundärer Endpunkt:

- Durchführung der pharmakokinetischen Analyse

Teil II:

Primärer Endpunkt:

- Erfassung von der Toxizität und der Verträglichkeit der vorläufigen Dosierung (PRD) bei der erweiterten Patientenkohorten und Bestimmung der endgültig empfohlenen Dosierung (DRD, definite recommended dose)

Experimenteller Teil

Sekundärer Endpunkt:

- Bestimmung der Wirksamkeit der EBC-Regime unter Verwendung von der im Teil I bestimmten, vorläufigen Dosierung (PRD) im Form von:
 - Objektive Ansprechrate (OR, objective response)
 - Zeit bis zur Tumorprogression (TTP, time to progression)
 - Kontrolle der Krankheit (DCR, disease control rate)
 - Prozentsatz der progressionsfreien Patienten nach 6 Monaten (FFP, free from progression)
 - Gesamtüberleben (OS, overall survival)

3.2 Therapieschemata in der REBECA-Studie

Alle in der Studie teilnehmenden Patienten wurden mit, in der Tabelle 3 eingefügten Dosierungen und nach dem Therapieplan behandelt.

Jeder Behandlungszyklus dauerte zwei Wochen. Erlotinib und Capecitabin wurden durchgehend und Bevacizumab nur am ersten Tag des Zyklus, das heißt alle 14 Tage, verabreicht.

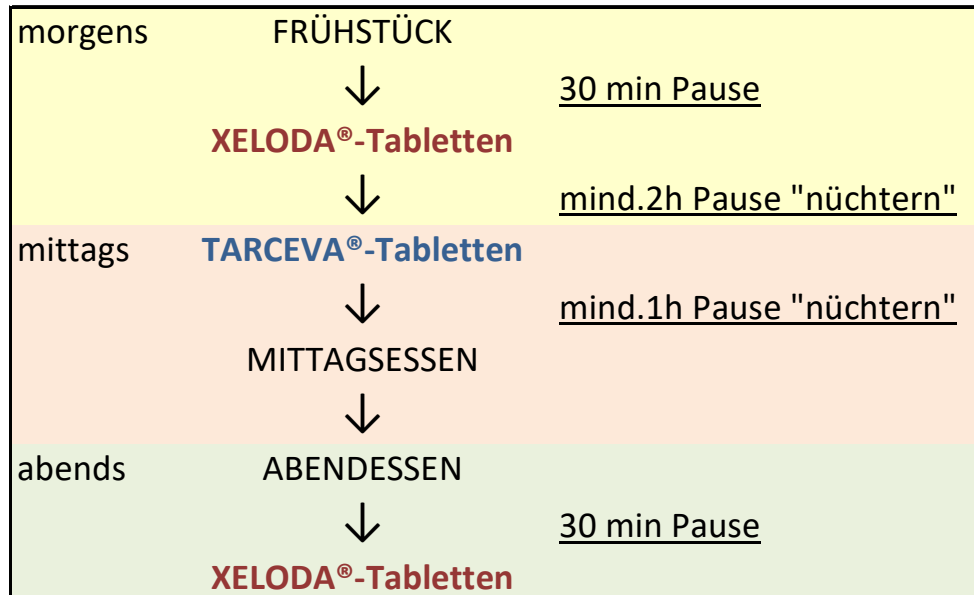
Tabelle 3: Therapieschemata und Dosierungen im EBC-Regime (ERL Erlotinib, CCB Capecitabin, BVC Bevacizumab; BSA Körperoberfläche)

Therapie	Zyklus 1		Zyklus 2		Zyklus 3		Dosierungsschema:
	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6	
DL 1 n=7	ERL CCB BVC	ERL CCB	ERL CCB BVC	ERL CCB	ERL CCB BVC	ERL CCB	100 mg 1x täglich, perorale Einnahme 500 mg/m ² BSA, 2x täglich, perorale Einnahme 5 mg/kg KG, 2-stündige Infusion am 1.Tag des Zyklus
DL 2 n=6	ERL CCB BVC	ERL CCB	ERL CCB BVC	ERL CCB	ERL CCB BVC	ERL CCB	100 mg 1x täglich, perorale Einnahme 650 mg/m ² BSA, 2x täglich, perorale Einnahme 5 mg/kg KG, 2-stündige Infusion am 1.Tag des Zyklus
DL 3 n=7	ERL CCB BVC	ERL CCB	ERL CCB BVC	ERL CCB	ERL CCB BVC	ERL CCB	100 mg 1x täglich, perorale Einnahme 800 mg/m ² BSA, 2x täglich, perorale Einnahme 5 mg/kg KG, 2-stündige Infusion am 1.Tag des Zyklus
DL 4 n=6	ERL CCB BVC	ERL CCB	ERL CCB BVC	ERL CCB	ERL CCB BVC	ERL CCB	100 mg 1x täglich, perorale Einnahme 900 mg/m ² BSA, 2x täglich, perorale Einnahme 5 mg/kg KG, 2-stündige Infusion am 1.Tag des Zyklus
DL 7 n=3	ERL CCB BVC	ERL CCB	ERL CCB BVC	ERL CCB	ERL CCB BVC	ERL CCB	150 mg 1x täglich, perorale Einnahme 800 mg/m ² BSA, 2x täglich, perorale Einnahme 5 mg/kg KG, 2-stündige Infusion am 1.Tag des Zyklus
DL 8 n=3	ERL CCB BVC	ERL CCB	ERL CCB BVC	ERL CCB	ERL CCB BVC	ERL CCB	150 mg 1x täglich, perorale Einnahme 800 mg/m ² BSA, 2x täglich, perorale Einnahme 10 mg/kg KG, 2-stündige Infusion am 1.Tag des Zyklus

Experimenteller Teil

Alle teilnehmenden Patienten haben ein Tagebuch geführt und so die Einnahme der Tabletten, die sie nach dem Plan in der Tabelle 4 genommen haben, dokumentiert.

Tabelle 4: Einnahmeplan von Erlotinib und Capecitabin Tabletten während der REBECA Studie



3.3 Patientenauswahl

Die Patienten die an der Studie teilnahmen, wurden in zwei medizinischen Zentren in Wien rekrutiert, und zwar in

- 3. Medizinische Abteilung für Onkologie und Hämatologie, Ludwig Boltzmann Institut für angewandte Krebsforschung des Kaiser Franz Josef Spitals
- 5. Medizinische Abteilung mit Onkologie, Krankenhaus Hietzing

3.3.1 Einschlusskriterien

Um an der REBECA-Studie teilnehmen zu können, mussten von den Patienten alle nachfolgenden Kriterien erfüllt werden:

- Alter über 18 Jahren
- sind in der Lage das Protokoll zu folgen

Experimenteller Teil

- Allgemeinzustand (Performance Status) 0-2 nach ECOG
- Lebenserwartung von über 12 Wochen
- Schriftliche Einverständniserklärung
- Histologisch oder zytologisch gesichertes Pankreaskarzinom in nachweisbarem und/oder nicht nachweisbarem, lokal fortgeschrittenem nicht operablem oder metastasiertem Stadium (gemäß den Richtlinien der 6th edition of the American Joint Commission on cancer staging system for pancreatic adenocarcinoma [6])
- Patienten wurden nicht gegen metastasierende oder lokal fortgeschrittene Erkrankung behandelt; vorausgegangene adjuvante (Chemo)Therapie ist erlaubt mit Ausnahme der drei in dieser Studie vorkommenden Arzneistoffen
- Vorausgegangene adjuvante Radiotherapie ist erlaubt
- Ausreichende Leber-, Nieren- und Knochenmarkfunktion

3.3.2 Patientendaten

Von allen teilnehmenden Patienten wurden folgende Daten gesammelt und dokumentiert:

- Patientencharakteristika
 - Geschlecht (m, w)
 - Alter (Jahre)
 - Körpergewicht (kg)
 - Größe (cm)
 - Körperoberfläche (m²)

Experimenteller Teil

Bodymass Index (BMI)

- Dosis und die Zeit der Verabreichung der einzelnen Arzneistoffen

Erlotinib: Dosis (mg)

Gesamtdosis (mg)

Capecitabin: Zahl der Tabletten (Nr.)

Dosis (mg/m²)

Gesamtdosis (mg)

Bevacizumab: Dosis (mg/kg)

Gesamtdosis (mg)

- Zusätzliche Informationen über Medikation und Co-Medikation

Alle während der Studie mitverabreichte Arzneistoffe wurden für jeden Patienten in separate Liste dokumentiert.

- Spezielle Laborparameter

Leber: Gesamtbilirubin, Transaminasen

Niere: Kreatininclearance

Blut: Hematokrit, Albumin, α 1-saures Glykoprotein

3.3.3 Therapeutisches Drugmonitoring (TDM) bei Langzeit-Therapie mit Erlotinib (Addendum zum Studienplan)

Bei einigen Patienten ab dem DL2 wurde in Rahmen der REBECA-Studie ein TDM während der Langzeit-Therapie mit Erlotinib durchgeführt. Sowohl die Entnahme und die Bearbeitung der Blutproben als auch die Probenvorbereitung und die HPLC Analyse wurden wie bei den anderen Proben aus der REBECA Studie durchgeführt.

3.4 Probenentnahme, Transport und Lagerung

Die Blutproben (5ml) wurden aus Kubitalvene entnommen und in heparinisierten Röhrchen bei 2500 U/min 10 Minuten lang zentrifugiert. Unmittelbar danach, innerhalb von 15 Minuten nach der Zentrifugation, wurde 1 ml des Überstandes, das Blutplasma, in ein Eppendorf-Gefäß pipetiert und bis zum Transport bzw. Analyse bei -80°C eingefroren.

Die Erlotinib Proben wurden zu den folgenden Zeitpunkten entnommen:

Tag 1: 0 (pre-dose), 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 8 Stunden nach der Einnahme der Tabletten.

Tag 2-8: unmittelbar vorher und 4 Stunden nach der Einnahme der Tabletten.

Wochenproben: trough Plasmakonzentrationen = Konzentration unmittelbar vor der nächsten Erlotinib Gabe am Tag 1 und am Tag 8 des Therapiezyklus bis Ende der Studie.

Die Plasmaproben wurden in Trockeneis gelagert ins unseren Labor transportiert und bis zur Analyse bei -80°C gelagert.

3.5 Laborprotokolle

In Rahmen dieser klinischen Prüfung wurden auch regelmäßig die entsprechenden Laborprotokolle mit folgenden Daten geführt:

- Übernahme der Proben: Datum, Uhrzeit, Transportdauer, Temperatur des Transportbehälters und Unterschrift des Übernehmers
- Lagerung: Zeit, Temperatur des Kühlschranks
- Raumtemperatur im Labor

Experimenteller Teil

- HPLC: Druck, Retentionszeit, plus ein halbjährlicher Check von Detektor [mV], Pumpe [Liter] und Sampler [Injektions]
- Eichung der Labor Geräte: Waage, Pipetten, pH-Meter

3.6 Geräte und Chemikalien

Für die Lagerung, Vorbereitung und Analyse von Plasmaproben wurden in der Tabelle 5 eingeführte Geräte und Reagentien verwendet.

Tabelle 5: Geräte und Reagentien

HPLC Anlage	EZChrom Elite HPLC-System
Säulenofen	Jetstream 2
Pumpe	MERCK-HITACHI, L-2130 Pumpe
Detektor	MERCK_HITACHI, L-2450 Diode Array Detektor
Autosampler	MERCK-HITACHI L-2200 Auto-Sampler
Software	EZChrome Elite
Vorsäule	LiChrospher® 100 RP-18 (5µm) LiChroCART® 4-4
Trennsäule	EC 250/4 NUCLEOSIS 100-5 C18
Analysenwaage	Sartorius handy H110, Sartorius Mechatronics
Magnetrührer	MR 3001 K , Heildolph Instruments
Ultraschallbad	Bandelin Sonorex RX 510
Heizblock	TechneDri-Block® DB-2A, Aigner Laborbedarf GmbH
Tiefkühlschrank	Thermo Scientific Forma 900 Series
Tiefkühlschrank	Forma Scientific
Festphasenextraktionseinheit	Analytichem International, USA
Kartuschen	Oasis® HLB 1cc, Waters Corporation
Vakuumpumpe	Vaccubrand MZ 2C, Vaccubrand GmbH&Co
Zentrifuge (klein)	Galaxy 16DH, VWR® International
Zentrifuge (groß)	Labofuge 400 FUNCTION line, Heraeus Instruments
pH-Meter	Thermo Scientific Orion 2 Star
Mini-Rührgerät	Vortex Wizard continuous-sensor, VELP® Scientifica
Miktopipetten	Eppendorf Research AG: 2-20µl; 100-1000µl,
Pippettenspitzen	Universal gelb (2-200µl), blau (50-100µl) ; VWR Int.
Sampler Vials, Septen	Chromacol® Braunglas mit Teflonseptum; Biolab
Aqua bidestillata	Department für Pharmakognosie Universität Wien
Methanol	Merck KGaA

Experimenteller Teil

Acetonitril	Merck KGaA
Di-Natriumhydrogenphosphat Dihydrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	Merck KGaA
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	Merck KGaA

3.7 Datenauswertung

In dieser Phase-Ib-Studie handelt es sich um eine sogenannte Dosisescalationsstudie, mit dem Ziel maximal tolerierbare Dosis der drei kombinierten Arzneistoffen zu bestimmen. Für diesen Zweck wurden bei allen Patienten in verschiedenen Dosierungskohorten (Dose levels) die Plasmakonzentrationen ermittelt und pharmakokinetische und statistische Berechnungen durchgeführt.

Für die pharmakokinetischen Auswertung der gemessenen Plasmakonzentrationen wurden die Software WinNonlin Professional 5.0 (Pharsight Corporation, CA 94041, USA) und Scientific Kinetica 5.1 SP1 (Thermo Fisher Scientific Inc., MA 02451, USA) verwendet. In der Tabelle 6 befindet sich die Beschreibung von allen berechneten Parameter [67].

Tabelle 6: Berechnete pharmakokinetische Parameter

Nicht-Kompartiment-Analyse (NCA) ; single / multiple Dose		
Parameter	Einheit	Erklärung
Rsq	n	Statistische Anpassung an die terminale Eliminationsphase
Rsq_adjusted		Statistische Anpassung an die Terminale Eliminationsphase, abgestimmt auf die Anzahl der Punkte, welche in der Lambda z Schätzung verwendet wurden
No_points_lambda_z	n	Anzahl der Punkte die für die Berechnung von Lambda z verwendet wurden. Wenn Lambda z nicht geschätzt werden kann, wird es gleich Null gesetzt
Lambda_z	1/h	Gleichbleibende Geschwindigkeit erster Ordnung, die mit dem terminalen Teil der Kurve in Verbindung gebracht werden kann und wird geschätzt durch lineare Regression der Zeit vs. Log Konzentration

Experimenteller Teil

Lambda_z_lower	h	Unteres Zeitlimit der Werte die in die Lambda z Kalkulation miteinbezogen werden
Lambda_z_upper	h	Oberes Zeitlimit der Werte die in die Lambda z Kalkulation miteinbezogen werden
HL_Lambda_z	h	Terminale Halbwertszeit = $\ln(2) / \lambda_z$
Tmax	h	Zeit bei der die maximale Konzentration gemessen wurde
Cmax	$\mu\text{g/mL}$	Höchste Konzentration entsprechend Tmax
Cmax_D	$\mu\text{g/mL/mg}$	Cmax auf Dosis bezogen
Tlast	h	Zeit der letzten messbaren Konzentration (nicht Null)
T1/2_form	h	Bildungshalbwertszeit von Metabolit
Clast	$\mu\text{g/mL}$	Konzentration entsprechend Tlast
Ctrough	$\mu\text{g/mL}$	Konzentration unmittelbar vor der nächsten Gabe des Arzneistoffes
AUClast	$\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$	Area under the curve von der Dosisgabe bis zur letzten messbaren Konzentration
AUCall	$\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$	Area under the curve von der Dosisgabe bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt
AUCINF_obs	$\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$	Beobachtete area under the curve von der Dosisgabe, hochgerechnet auf die Unendlichkeit
AUCINF_D_obs	$\text{h} \cdot \mu\text{g/mL/mg}$	Beobachtete area under the curve von der Dosisgabe, hochgerechnet auf die Unendlichkeit und bezogen auf die verabreichte Dosis
AUC_%Extrap_obs	%	Beobachteter Prozentsatz von AUCINF hochgerechnet auf die Tlast bis zur Unendlichkeit
Vz_F_obs	L	Beobachtetes Verteilungsvolumen basierend auf die terminale Eliminationsphase
Cl_F_obs	L/h	Beobachtete Gesamtkörperclearance für extravasculäre Verabreichung
AUCINF_pred	$\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$	Vorhergesagte area under the curve von der Dosisgabe, hochgerechnet auf die Unendlichkeit
AUC_%Extrap_pred	%	Vorhergesagter Prozentsatz von AUCINF hochgerechnet auf die Tlast bis zur Unendlichkeit
Vz_F_pred	L	Vorhergesagtes Verteilungsvolumen basierend auf die terminale Eliminationsphase
Cl_F_pred	L/h	Vorhergesagtes Gesamtkörperclearance für extravasculäre Verabreichung
AUMClast	$\text{h}^2 \cdot \mu\text{g/mL}$	Area under the moment curve vom Zeitpunkt der Dosisgabe zur letzten messbaren Konzentration
MRTlast	h	Mittlere Verweildauer vom Zeitpunkt der Dosisgabe bis zur letzten messbaren Konzentration
MRTINF_obs	h	Beobachtete mittlere Verweildauer hochgerechnet bis zur Unendlichkeit

Experimenteller Teil

MRTINF_pred	h	Vorhergesagte hochgerechnet bis zur Unendlichkeit	Mittlere Verweildauer
Ein-Kompartiment-Analyse (1-CA)			
Cmax_calc	µg/mL	Berechnete maximale Plasmakonzentration	
Tmax_calc	h	Berechnete maximale Zeit bei der die Cmax_calc gemessen wurde	
T1/2_abs	h	Absorptionshalbwertszeit	
T1/2_elim	h	Eliminationshalbwertszeit	

Bei der non-kompartiment Analyse (NCA) wurden folgende Parameter errechnet:

Erlotinib

Tag 1 (single dose):

- $t_{\max}$ [h]
- t_{last} [h]
- $C_{\max}$ [µg/mL]
- C_{last} [µg/mL]
- AUC_{last} [h*µg/mL]
- AUC_{inf} [h*µg/mL]
- $AUMC_{\text{last}}$ [h²*µg/mL]
- $AUMC_{\text{inf}}$ [h²*µg/mL]
- MRT_{last} [h]
- λ_z [h⁻¹]
- $t_{1/2} \lambda_z$ [h]
- $V_d \text{ obsd}$ [L]
- $Cl_{\text{tot obsd}}$ [L/h]

Tag 2-8 (multiple dose):

- C_{trough} [µg/mL]
- C_{peak} [µg/mL]
- AUC_{d2} [h*µg/mL]
- AUC_{d7} [h*µg/mL]

Wochenproben am 1. und 8. Zyklustag:

- C_{though} [$\mu\text{g/mL}$]

OSI-420

Tag 1:

- t_{max} [h]
- t_{last} [h]
- C_{max} [$\mu\text{g/mL}$]
- C_{last} [$\mu\text{g/mL}$]
- AUC_{last} [$\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$]
- $AUMC_{\text{last}}$ [$\text{h}^2 \cdot \mu\text{g/mL}$]
- λ_z [h^{-1}]
- $t_{1/2} \lambda_z$ [h]
- $t_{1/2_form}$ [h]
- MRT_{last} [h]

Scheinbare Enzymaktivität (act_{enzyme}) von Enzymen, die in dem Metabolismus vom Wirkstoff beteiligt sind, wurde als eine Ratio zwischen dem AUC_{last} , nach der ersten Gabe am Tag 1, des Wirkstoffes und des Metabolits gerechnet [72]:

$$\text{Erlotinib: } act_{\text{CYP3A4}} = AUC_{\text{last_d1 OSI420}} / AUC_{\text{last_d1 Erlotinib}}$$

Für die Berechnung der deskriptiven Statistik von Patientendaten, gemessenen Plasmakonzentrationen und berechneten pharmakokinetischen Parameter wurde die Software GraphPad Prism 6.0 (Graph Pad Software, San Diego, CA 92130, USA) verwendet. Es wurden folgende Parameter gerechnet:

- Anzahl der Patienten [N]
- Arithmetisches Mittel [$MEAN_A$]
- Geometrisches Mittel [$MEAN_G$]
- Median [MED]
- Minimum [MIN]
- Maximum [MAX]
- Standardabweichung [SD]
- Standard Error [SE]

Experimenteller Teil

- Variationskoeffizient [CV]: $CV = (SD \cdot 100) / \text{mean}$
- Range [RANGE]: Maximum–Minimum
- Skewness [SKW]: Mittelwert–Median
- 95% Konfidenzintervall [CI_{95%}]

Aufgrund der Beschaffenheit des ganzen Kollektivs wurden folgende statistische Test in Erwägung gezogen:

- Varianzanalyse (ANOVA), ungepaart, beim Vergleich von mehr als zwei Gruppen miteinander
- t-Test, ungepaart, normal Verteilt beim Vergleich von zwei Gruppen

Falls der p-Wert, als Ergebnis von oben genannten Tests, kleiner als 0.05 war, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied bestätigt.

Eine Zusammenlegung der einzelnen Kollektive wurde nicht durchgeführt, weil sich diese in der Dosierung der relevanten Arzneimittel stark voneinander unterscheiden. Wegen der geringen Anzahl der Patienten pro Dose level wurden keine statistischen Tests, wie zum Beispiel Grubbs Test, die eventuelle Ausreißer identifizieren, durchgeführt.

3.8 Probenvorbereitung und Analytik

Erlotinib und sein aktiver Metabolit OSI-420 wurden aus Plasmaproben durch eine empfindliche und selektive Festphasenextraktionsmethode isoliert. Danach erfolgte die Quantifizierung der isolierten Fraktionen mittels HPLC Analyse.

Aus dadurch erhaltenen Peakflächen von Erlotinib und OSI-420 wurde, dank der Eichgerade, die mit externen Standards gemacht wurde, die tatsächliche Konzentration der beiden Stoffe errechnet.

3.8.1 Probenvorbereitung

Die bei -80°C gelagerten Plasmaproben in Eppendorf Gefäßen wurden am Heizblock bei 36°C langsam aufgetaut, danach zuerst kurz auf dem Mini-Rührgerät geschüttelt und im Anschluss daran 2 Minuten lang bei 10000 U/min zentrifugiert. Aus so vorbereiteten Proben konnte der Überstand für weiteren Schritt, die Festphasenextraktion, verwendet werden.

3.8.2 Festphasenextraktion

Dank der Festphasenextraktion (SPE, solid phases extraction) können die zu analysierenden Substanzen aus dem Probenmaterial gereinigt und angereichert und von störenden Verbindungen und Verunreinigungen abgetrennt werden. Diese unkomplizierte und rasche Extraktionsmethode basiert auf Wechselwirkungen zwischen einer mobilen und einer festen (Sorbens) Phase des Systems und den Analyten.

Bei der Durchführung der Festphasenextraktion unterscheidet man folgende Schritte:

- Aktivierung und Vorkonditionierung: damit erfolgt die Vorbereitung des Sorbens für eine Wechselwirkung mit der Probelösung, dh. Herstellung des Gleichgewichtes zwischen fester und mobiler Phase
- Auftragen der Probenlösung: langsames Auftragen der zu untersuchenden Probenlösung in kleinem Volumen

Experimenteller Teil

- Waschen: Elution mit milden Lösungsmitteln um die störenden Verbindungen abzutrennen
- Elution der Analyten: durch ein geeignetes Lösungsmittel werden die Wechselwirkungen zwischen dem Sorbens und den Analyten gebrochen, was zu einer selektiver Desorption der Zielanalyten führt. Der Eluat wird aufgefangen und für weitere HPLC Analyse verwendet. [59]

Die Apparatur für die Festphasenextraktion besteht aus Kartuschen mit der stationären Phase und einer Vakuumeinheit, dank der die Elution zügig funktioniert. Die verwendete Apparatur ist in der Abbildung 8 dargestellt.

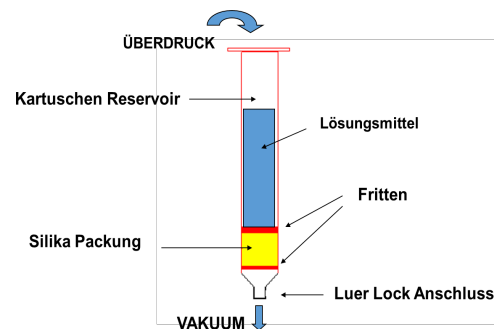
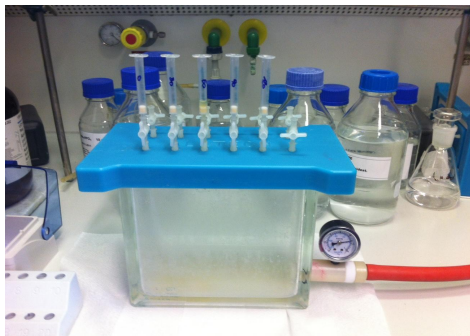


Abbildung 8: Apparatur für die Festphasenextraktion (links) und Aufbau der Kartusche (rechts)

In der Praxis wurden die erhaltenen und vorbereiteten Plasmaproben, wie folgt, der Festphasenextraktion unterzogen (Abbildung 9):

- | | |
|--------------------------------------|--|
| 1. Aktivierung der Kartusche | 1 ml Methanol |
| 2. Vorkonditionierung der Kartusche | 1 ml Na_2HPO_4 [10mmol] |
| 3. Auftragen des Probematerials | 1 ml Probelösung |
| 4. Waschen der Kartuschen | 1ml Na_2HPO_4 [10mmol] |
| 5. Elution von Erlotinib und OSI-420 | 1ml Eluent, Lösung von 90%
Methanol/ 10% NaH_2PO_4 [10mmol] |

Das Eluat mit Erlotinib und OSI-420 wurde durch darauffolgendes Zentrifugieren 1 Minute lang bei 1000 U/min in einer Epruvette gesammelt.

Experimenteller Teil

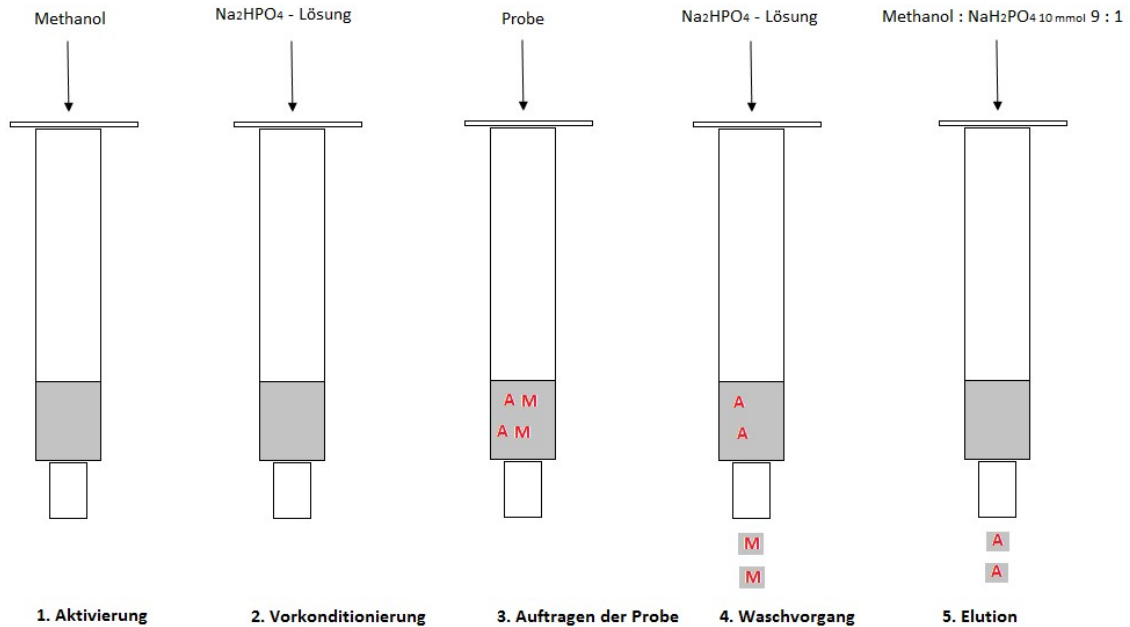


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Festphasenextraktion bei Erlotinib-Proben

Bei der Suche nach optimalem Trennverfahren für die Erlotinib-Plasmaproben wurden einige Vorversuche mit zwei Arten von Kartuschen und verschiedenen Eluentlösungen durchgeführt. Dabei wurden OASIS® und ISOLUTE® Kartuschen verwendet (Abbildung 10 und 11), und entweder mit einer Lösung von 50% Methanol/ 50% NaH₂PO₄ oder mit 90% Methanol/ 10% NaH₂PO₄ eluiert.

Um sehen zu können ob und wieviel von Analyten ab dem, oben beschriebenen, dritten Schritt durch die Kartusche durchkommen, wurden die nach jedem Durchgang, dh. nach dem Auftragen des Probematerials, nach dem Waschvorgang und nach der Elution, 1 Minute lang bei 1000 U/l zentrifugiert, Eluate abgefangen und für die HPLC-Analyse verwendet. Als Vergleich diente eine wässrige Standard-Lösung von Erlotinib und OSI-420, die ohne Festphasenextraktion in der HPLC analysiert wurde.

Experimenteller Teil



Certificate of Analysis

Oasis® HLB Extraction Cartridge

Sorbent: Oasis® HLB 30µm

Sorbent Batch #: 076 A

Cartridge Type: 1cc / 30mg

Cartridge Lot #: 076A38010C

Part Number: WAT094225

Sorbent Test Results (See reverse for description of tests)

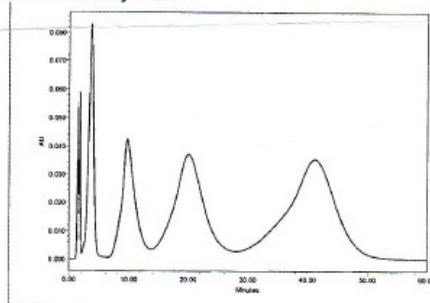
	Specification	Result
Specific Surface Area (m ² /g)	727 - 889	777
Average Pore Diameter (Å)	73 - 89	83
Total Pore Volume (cm ³ /g)	1.18 - 1.44	1.27
Avg. Particle Diameter (µm)	25.0 - 35.0	31.0
Fines Content	≤ 1.0%	0.05
Cleanliness Test	Proprietary	Pass

Solid Phase Extraction Recovery Test		
Compound	Avg. Recovery % (n=6)	Rel. Std. Deviation % (n=6)
Procainamide	97	1.9
Ranitidine	100	2.1
Acetaminophen	98	2.2

Peak Identification

1. Dihydroxyacetone
2. Ranitidine
3. Salicylic Acid
4. Caffeine
5. p-Toluamide

Sorbent Selectivity Test



	Result
k p-Toluamide	24.3
Relative Retention	
Ranitidine/p-Toluamide	0.0493
Salicylic Acid/p-Toluamide	0.205
Caffeine/p-Toluamide	0.465

Chromatographic Conditions:

Column: 3.9 x 150mm
Flow Rate: 1.0 mL/min
Mobile Phase: 30:70 (v/v) Methanol /
0.1 M Ammonium Acetate pH 5.10
Temperature: 30.0°C

Average Sorbent Weight (g) 0.0298
Average Air Flow Rate (L/min) 1.1

Cartridge Lot Test Results

Sorbent Weight Std. Deviation (g) 0.0004

Material Approved:

[Signature]

Date 16 November 2007

Quality Control

Oasis, Symmetry, and Waters are trademarks of Waters Corporation.
© Waters Corporation 2000. Printed in the U.S.A.

Abbildung 10: Zertifikat von verwendeten OASIS® Kartusche

Experimenteller Teil



INTERNATIONAL
SORBENT TECHNOLOGY

QUALITY ASSURANCE REPORT

Product Description: ISOLUTE[®] C18(EC) 100mg / 1ml Column Reservoir.

Part Number: 221-0010-A

Lot Number: 0329011AA

Box of 100 high performance ISOLUTE SPE columns.

The columns are packed with 100mg of END-CAPPED sorbent.

This sorbent is manufactured using trifunctional silane under carefully controlled conditions.

The ISOLUTE SPE product has been subjected to the following Q.C. tests.

BASE MATERIAL TESTING

Average Pore Size (Å) 54

Specific Surface Area (m²/g) 521

Surface pH 7

BONDED MATERIAL TESTING

Carbon Loading (%C) 17.5

Surface Coverage (μM/m²) 1.4

UV Abs. of Methanol Extract 254 nm < 0.1

Extraction Residue (%) < 0.1

MATERIAL HPLC SELECTIVITY

HPLC Test Probes

URACIL

ACETOPHENONE

NITROBENZENE

METHYL BENZOATE

TOLUENE

Capacity Factor (k') PASS

Selectivity check (α') PASS

End-capping Test PASS

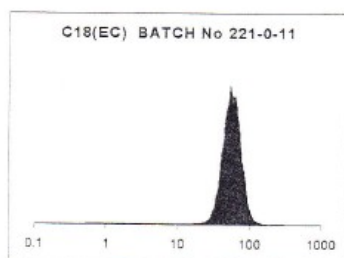
FTIR Sorbent Check (CN Phase only) N/A

Ion Exchange Capacity meq/g (SAX, SCX, PRS, NH₂, CBA, PSA, HCX & HAX only) N/A

Special Recovery Test

N/A

PARTICLE SIZE ANALYSIS



c:\pel3\ist\data\221011.psz

Average Particle Diameter (micron) 53

% > 90 3.45

% < 10 0

% 30 - 90 95.02

PACKED COLUMN & COMPONENT TEST

Column Flow Resistance PASS

Column Purity Test (GC) PASS

Frit Purity Test (GC) PASS

Material Weight Check PASS

N/A = Not Applicable

This ISOLUTE[®] product has passed IST's rigorous Q.C. tests.

IST welcomes feedback on all quality issues.

Quality Control Manager

Abbildung 11: Zertifikat von verwendeten ISOLUTE[®] Kartuschen

3.9 Validierung der HPLC-Methode

3.9.1 Analytik der Proben

Nach der Festphasenextraktion wurden die zu analysierenden Proben der HPLC (High performance liquid chromatography), einem chromatographischen Trennverfahren unterzogen. Dabei werden die gesuchten Substanzen, Erlotinib und OSI-420, mittels externem Standard identifiziert und quantifiziert. Im Verlauf der HPLC-Analyse wird die Probe zusammen mit dem entsprechenden Eluent, der als mobile Phase fungiert, durch die HPLC-Trennsäule, die mit der stationären Phase gefüllt ist, gepumpt. Während dieses Vorgangs kommt es zu unterschiedlich starken Wechselwirkungen zwischen den Bestandteilen der Probe und der stationären Phase, die durch die mobile Phase, den Eluent, gebrochen und eluiert werden. Je stärker die Wechselwirkung ist, desto länger braucht die Substanz für die Passage der Säule, dh. die Retentionszeit ist länger. Die Detektion der, am Ende der Säule kommenden, Substanzen erfolgt mittels Photodioden-Array-Detektor, der bei verschiedenen Wellenlängen die Absorption des Eluats misst. [59,60,61]

Für die Identifizierung und Quantifizierung von Erlotinib und OSI-420 wurde in Rahmen der Dissertation eine geeignete HPLC-Methode entwickelt. Bei den Vorversuchen war es wichtig ein verlässliches, empfindliches und reproduzierbares Verfahren zu finden, mit dem die zwei gesuchten Substanzen auch in niedrigeren Konzentrationen erfasst werden können.

Experimenteller Teil

Tabelle 7: Parameter des HPLC-Systems für Erlotinib und OSI-420

HPLC-Anlage	ELITE LaChrom MERCK HITACHI HPLC-Systems
HPLC-Methode	Umkehrphasenchromatographie
Elutionsart	Isokratisch
Säule	EC 250/4 NUCLEOSIS 100-5 C18 [Macherey-Nagel GmbH, Germany]
Vorsäule	LiChrospher® 100 RP-18 (5µm) LiChroCART® 4-4 [Merck KGaA, Germany]
Eluent	55% Acetonitril / 45% Aqua bidestilata (v/v) + 1ml 8.5% H ₃ PO ₄
Flussrate	0.6 ml/min
Injektionsvolumen	30.00 µl
Druck	Ca. 80 bar
Temperatur	37°C
Detektionswellenlänge	348 nm
Analysezeit	25 min
Retentionszeit	Erlotinib ~13 min OSI-420 ~9 min
Waschflüssigkeit	80% Methanol / 20% Aqua destilata

3.9.2 Linearität der Analysemethode

Bei der Kalibrierung der Methode wurden die externen Standards von Erlotinib und OSI-420 verwendet. Dazu wurden für beide Substanzen die Eichgeraden gemacht, die dann einen linearen Zusammenhang zwischen Peakfläche und Konzentration zeigen. Bei der graphischen Darstellung entsteht daraus eine Gerade, nach der Formel $y = k \cdot x + d$, wobei y Variable für die Peakfläche steht, k (slope) ist die Steigung der Gerade, Variable x entspricht der Konzentration und d steht für den Abschnitt der y-Gerade und wenn die Gerade durch den Nullpunkt verläuft wird d als 0 gesetzt. Durch die Umwandlung der oben beschriebenen Formel in $x = y / k$ kann die genaue Konzentration von Erlotinib und OSI-420 in Patientenproben ausgerechnet werden.

Die zwei Reinsubstanzen, externe Standards, wurden nach dem Abwiegen getrennt voneinander in einer Mischung von 50% Methanol / 50% H₂O (v/v) aufgelöst. Die erhaltene Stammlösung, sowohl vom Erlotinib als auch von OSI-

420, weist eine Konzentration von 5 mg/ml auf und wurde bei -80°C eingefroren. Je 10 µl dieser Lösungen wurden zu je 4990 µl Leer-Plasma dazugegeben und am Vortex® Rührgerät gut durchgemischt um getrennte Ausgangspluralösungen mit einer Konzentration von je 10 µg/ml Standards zu bekommen. Daraus wurde eine Verdünnungsreihe in dem Bereich der zu erwarteten Plasmakonzentrationen erstellt.

Verdünnungsschritte:

Plasmastammlösung ERL [10 µg/ml]:

10 µl ERL-Stammlösung [5mg/ml] + 4990 µl Leerplasma

Plasmastammlösung OSI-420 [10 µg/ml]:

10 µl OSI-420 Stammlösung [5mg/ml] + 4990 Leerplasma

Im nächsten Schritt werden je 1 ml von ERL- und OSI-420-Plasmastammlösungen miteinander am Vortex® Rührgerät vermischt, es entsteht so eine Plasmalösung mit beiden Standards in einer Konzentration von je 5 µg/ml, die als Ausgangskonzentration für weitere Verdünnungsschritte dient. Im nächsten Schritt wird 1 ml dieser Lösung mit 1 ml Leerplasma vermischt, was eine Konzentration von 2.5 µg/ml ergibt. Dieser Vorgang wird so lange wiederholt bis eine Konzentration von 0.02 µg/ml erreicht wird.

3.9.3 Linearität des Injektionsvolumens

Beim Überprüfen der Linearität des Injektionsvolumens wurde aus Stocklösung von Erlotinib und OSI-420 eine Serie mit sechs Versuchsansätzen mit je 5 µg/ml Konzentration von beiden Substanzen im Wasser gemacht und mit Injektionsvolumen von 10 bis 50 µl analysiert.

3.9.4 Selektivität

Um eine möglichst genaue Quantifizierung von Plasmaproben war es wichtig eine HPLC Methode zu entwickeln, mit der man eine sehr gute Trennung und Detektion der Analyten-Peaks, ohne Überlagerungen mit Matrix- oder Co-Medikation-Peaks, gewährleisten kann.

Es wurden verschiedene Ansätze mit Leerplasma, Leerplasma mit zwei Standards und Leerplasma mit Standards und Co-Medikation vorbereitet, gleich wie die Patientenplasma Proben aufgearbeitet und anschließend mittels HPLC analysiert.

3.10 Therapeutisches Drug Monitoring beim Patient mit erhöhten Bilirubin Werten

In diesem Fall handelt es sich um einen männlichen Patient, 62 Jahre alt und 77kg schwer, mit diagnostiziertem Pankreaskarzinom und Metastasen in der Leber und Lunge. Der Patient wurde sieben Monate, ab der Feststellung der Diagnose, mit der Gemcitabin und Oxaliplatin Kombi-Chemotherapie behandelt. Es wurden insgesamt sieben Zyklen der Therapie verabreicht, die dann, wegen des Krankheitsfortschrittes in der Leber, abgebrochen wurde. Nach einmonatiger Pause, wurde der Patient in Rahmen der Phase-I-Studie mit einem Aurora-Kinase B Inhibitor behandelt. Bei den Kontrolluntersuchungen, nach einem Monat der Therapie, wurde das Wachstum von vorhandenen Leber-Metastasen und Bildung von neuen in der Leber und der Lunge festgestellt. Der Patient wurde dann aus der obergenannten Studie ausgeschlossen.

Danach wurde Ikterus mit einer Hyperbilirubinämie, Bilirubin Werten über 14 mg/dl, festgestellt. Als Therapie wurde eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) durchgeführt und ein Stent gelegt. Trotz dieser Maßnahmen, blieben die Bilirubin Werte hoch begleitet mit Pruritus und zunehmendem Ikterus. Während die GPT-Werte im Normalbereich oder leicht erhöht waren, stiegen die Werte von GGT und GOT stark an.

Die weiteren geplanten Therapieschritte, sowie die Risiken, Vor- und Nachteile von denselben, wurden mit dem Patienten genau besprochen. Eine schriftliche Einverständniserklärung vor Beginn der Therapie mit 150 mg Erlotinib pro Tag und einer Blutabnahme zum Zweck des TDM's wurde eingeholt (vom Patient selbst unterschrieben). Nach der Genehmigung der Ethikkommission wurde die Therapie gestartet.

3.10.1 Probenentnahme und Analyse

Am ersten Tag der Therapie wurden die Blutproben, jeweils 5ml, vor dem Beginn (Pre-Dose, T1/0h) sowie 1, 2, 3, 4, 6 und 24h nach der Einnahme der Erlotinib Tablette gesammelt. Ab Tag 2 bis Tag 15 erfolgte die Blutabnahme immer vor der Einnahme der Tablette (C_{trough}). Nach 19 Tage wurde die Therapie wegen dem schlechten Zustand des Patienten abgebrochen. An zwei folgenden Tagen, am Tag 20 und 21, fand auch die Blutabnahme statt.

Sowohl die Entnahme und die Bearbeitung der Blutproben als auch die Probenvorbereitung und die HPLC Analyse wurden wie bei den anderen Proben aus der REBECA Studie durchgeführt.

Die pharmakokinetische Berechnungen der gemessenen Plasmakonzentrationen von Erlotinib wurden mit dem speziellen Software Kinetica 5.0® (InnaPhase Corporation, USA) durchgeführt.

3.11 Oxidativer Stress

Die Messungen des oxidativen Stress (FORT Free Oxygen Radical Test) und der antioxidativen Kapazität (FORD Free Oxygen Radicals Defence) wurde mit dem FORMplus-Analysator (Free Oxygen Radical Monitor) durchgeführt.

3.11.1 FORT (Free Oxygen Radical Test)

Das Testprinzip, mit dem der Hydroperoxidspiegel bestimmt wird, beruht auf der katalysierenden Wirkung von Übergangsmetallen, wie freigesetztes Eisen im Plasma, auf der Bildung von freien Radikalen aus Hydroperoxyden. Die entstandene Alkoxy- (RO^*) und Peroxidradikale (ROO^*) reagieren mit einem Aminderivat, einem Chromogen (CrNH_2), was zur Bildung eines gefärbten Komplexes führt, dessen Farbintensität mit der Radikalmenge direkt proportional ist und mittels FORM-Photometers bei 505 nm gemessen wird. [55]

Experimenteller Teil

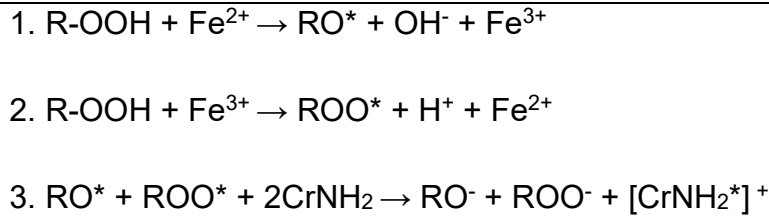


Abbildung 12: FORT-Farbreaktion

Die Packung mit FORT-Tests enthält folgende, gebrauchsfertige Reagenzien:

- R1 – vordosiertes Chromogen in Einwegküvetten
- R2 – Puffer mit pH 4,8 stabilisiert und vordosiert in Einweg-Eppendorfmikrovetten
- Kapillaren 20µl

Durchführung des Tests

- die tiefeingefrorenen Plasmaproben im Heizblock auftauen
- mit mitgelieferten Kapillaren 20 µl der Plasmalösung in die R2-Eppendorfmikrovette geben
- Mikrovette gut schütteln und am Vortex kurz mischen
- Gesamte Inhalt der Mikrovette ohne die Kapillare in die R1- Küvette gießen
- R1- Küvette vorsichtig schwenken bis das Chromogenlyophilisat aufgelöst wird
- eine Minute in der Mini-Zentrifuge zentrifugieren
- zentrifugierte Küvette vorsichtig, ohne zu schütteln, mit dem Barcode-Etikett nach vorne, in den Küvettenschacht des FORMplus-Analysators einsetzen
- das Testen beginnt automatisch, das Gerät führt zweimal eine Messung nach je drei Minuten und danach wird das Ergebnis angezeigt.

Interpretation der Ergebnisse

Die FORT-Test-Messung beruht auf einer linearen kinetischen Reaktion. Als Ergebnis wird die Differenz zwischen den zwei dreiminütigen Lesungen angezeigt.

Die gemessene kinetische Reaktion wird in FORT Einheiten und in Wasserstoffperoxid-Äquivalenten angegeben.

1 FORT Einheit entspricht ca. 7,6 $\mu\text{mol/l}$ (= 0,26 mg/l) H_2O_2

Tabelle 8: Referenzbereich und Interpretation der FORT Werten

Werte	Interpretation
Bis 230 FORT Unit	Sehr gut
230 bis 310 FORT Unit	Normalwerte/Grenzbereich
310 bis 400 FORT Unit	Oxidativer Stress
Über 400 FORT Unit	Starker oxidativer Stress

Um die Empfindlichkeit des FORT Tests zu erhöhen, wurde anstelle von 20 μl , 10 μl Vollblut bzw. Plasma verwendet, mit bidestilliertem Wasser im Verhältnis 1:1 verdünnt und dann die erhaltenen Werte mit zwei multipliziert. Dadurch wird die Empfindlichkeit des Tests von 600 auf 1200 FORT erhöht. [62]

Da die Messungen von freien Radikalen aus Plasma- und nicht aus Vollblutproben durchgeführt wurden, um die Hämatokrit zu berücksichtigen, mussten die gemessenen FORT-Werte durch den Faktor 1,3 dividiert werden. [63]

Die Bestimmungen des FORT's wurden bei folgenden Proben gemacht:

Dose Level 1: P1 bis P7 -> insgesamt 7 Proben

Dose Level 2: P8 bis P13 -> insgesamt 4 Proben (P10, 11 exkludiert)

Dose Level 3: P14 bis P21 -> insgesamt 7 Proben (P16 exkludiert)

Dose Level 4: P22 bis P29 -> insgesamt 5 Proben (P25, 26, 28 exkludiert)

Dose Level 7: P30 bis P32 -> insgesamt 3 Proben

Dose Level 8: P33 und P34 -> Insgesamt 2 Proben

Auch bei großem Teil der Wochenproben von Patienten, die Erlotinib in mehreren Therapiezyklen über Wochen oder Monaten verabreicht bekommen haben, wurden die FORT-Bestimmungen gemacht.

3.11.2 FORD (Free Oxygen Radicals Defence)

Die Bestimmung der antioxidativen Kapazität, FORD-Test, basiert auf der Verringerung der Farbintensität eines gefärbten Radikals bei der Anwesenheit von oxidationshemmenden Substanzen. [55]

Dabei werden zwei Reaktionen durchgeführt:

- zuerst, beim saueren pH von 5.2, reagiert ein Oxidanz (FeCl_3) mit einem farblosen Chromogen was zur Bildung von einem stabilen, gefärbten Radikalkation (Chromogen^{**}) führt.

Dieses Chromogen wird dann fotometrisch bei 505 nm vermessen.

- Danach wird die Plasmaprobe dazu gefügt. Die in der Probe enthaltene, oxidationshemmende Verbindungen (AOH) verursachen die Verringerung der Menge des Radikalkations, und damit auch direkt proportional die Farbintensität der Lösung, die bei 505 nm vermessen wird. [55]

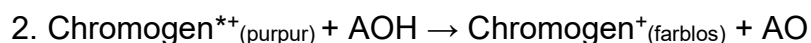
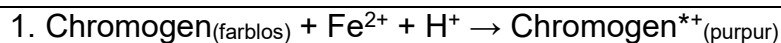


Abbildung 13: FORD-Farbreaktion

Die Packung mit FORD-Test enthält folgende, gebrauchsfertige Reagenzien:

- S1- vordosierter, Hyperosmolarpuffer in Einweg-Eppendorfmikrovetten
- S2- stabilisierter und vordosierter Acetatpuffer mit pH 5.2 in farbigen Einweg-Eppendorfmikrovetten
- S3- Glasbehälter mit Oxidanz-Eisenlösung

Experimenteller Teil

- C1- festes, vordosiertes Chromogen in Einwegküvetten für die fotometrische Bestimmung
- Einwegpipettenspitzen

Durchführung des Tests

Erstmessung – Absorption des Chromogens; Dauer: 4 Minuten

- Inhalt der S2- Mikrovette in die C1- quadratische Küvette geben
- dazu 50 µl des S3- Reagenz pipettieren und kurz schwenken bis sich Chromogen aufgelöst hat
- C1-Küvette vorsichtig, mit dem Barcode-Etikett nach vorne, in den Küvettenschacht des FORMplus-Analysators einsetzen.

Vorbereitung der Probe für die zweite Messung:

- 50 µl Plasmaprobe mit einer Kapillare in die S1- Mikrovette geben und kurz schwenken
- eine Minute lang zentrifugieren

Zweite Messung – Absorption der Probe; Dauer: 2 Minuten

- die C1- Küvette, nach der ersten Messung, aus dem Küvettenschacht herausnehmen
- 100 µl aus der zentrifugierten S1-Mikrovette in die C1-Küvette pipettieren und vorsichtig schwenken
- C1-Küvette, mit dem Barcode-Etikett nach vorne, sofort in den Küvettenschacht des FORMplus-Analysators geben.

Interpretation der Ergebnisse

Nach dem die Differenz zwischen den beiden Messungen berechnet wird, wird das Ergebnis der gemessenen kinetischen Reaktion automatisch in äquivalente Konzentrationen (mmol/l) von Trolox gezeigt.

Trolox, 6-Hydroxy-2,5,7,8-Tetramethylchroman-2-Carbonsäure, ist ein zelldurchlässiges Derivat des Vitamins E, das bedeutende oxidationshemmende Eigenschaften besitzt. [55]

Referenzbereich: 1.07 – 1.53 mmol/l Trolox-Äquivalente.

Die antioxidative Kapazität wurde am ersten und am achten Tag der Therapie vor der Einnahme der Erlotinib-Tabletten (T1/0h, T8/0h) gemessen.

4 Ergebnisse

4.1 Festphasenextraktion

Wie man in der Tabelle 9 sehen kann, zeigte sich eine Kombination von den OASIS® Kartuschen mit der Elution mit einer Lösung von 90% Methanol/ 10% NaH₂PO₄ (v/v) als bestens geeignet. Dabei konnten die gesuchten Analyten mit einfachem Trennverfahren in hohem Prozentsatz wieder gefunden werden.

Tabelle 9: Wiederfindungsrate in % von ERL und OSI-420 [je 5µg/ml] beim Kartuschen-Test

	ERL area	ERL WFR %	OSI-420 area	OSI-420 WFR %
Standard-Lösung [5µg/ml] (ohne SPE)	778.5	100	989.8	100
OASIS® Kartuschen				
Eluat 3	-	-	-	-
Eluat 4	-	-	-	-
Eluat 5 [50% MeOH]	-	-	-	-
Eluat 5 [90% MeOH]	736.3	94.6	971.4	98.1
Wh.*Eluat 5 [50% MeOH]	-	-	-	-
Wh.*Eluat 5 [90% MeOH]	732.2	94.1	970.5	98
ISOLUTE® Kartuschen				
Eluat 3	-	-	-	-
Eluat 4	-	-	-	-
Eluat 5 [50% MeOH]	85.9	11	440.4	44.5
Eluat 5 [90% MeOH]	449.6	57.8	319.9	32.3
Wh.*Eluat 5 [50% MeOH]	83.6	10.7	413.6	41.8
Wh.*Eluat 5 [90% MeOH]	447.2	57.4	319.1	32.2

*Wiederholung nach einer Woche stehen im Kühlschrank

4.2 Validierung

4.2.1 Linearität – Eichgerade

In Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde mehrmals und nach jedem Wechsel der HPLC-Säule eine Eichgerade erstellt. Damit konnte die Linearität der Eichgeraden im Bereich von 0.02 µg/ml bis 5.00 µg/ml gewährleistet und gesichert werden.

Daraus wurde ein Mittelwert berechnet, aufgrund dessen anschließend die Konzentration von Erlotinib und OSI-420 aus allen analysierten Patientenproben ermittelt wurde.

Der Korrelationskoeffizient r^2 war für Erlotinib 0.999 und für OSI-420 0.999.

In der Tabelle 10 sind alle Parameter für die beiden Eichgeraden dargestellt und die Abbildung 14 zeigt die dazugehörige graphische Darstellung.

Tabelle 10: Mittlere Eichgerade von Erlotinib und OSI-420 aus 10 Bestimmungen

Konzentration [µg/ml]	Erlotinib Mean area [mVmin]	Konzentration [µg/ml]	OSI-420 Mean area [mVmin]
0	0	0	0
0.020	9.31	0.020	6.28
0.039	9.67	0.039	14.62
0.078	27.14	0.078	32.01
0.156	49.88	0.156	69.51
0.312	121.29	0.312	148.57
0.625	245.72	0.625	301.11
1.25	461.47	1.25	581.56
2.50	1024.66	2.50	1264.68
5.00	2084.93	5.00	2551.11

Ergebnisse

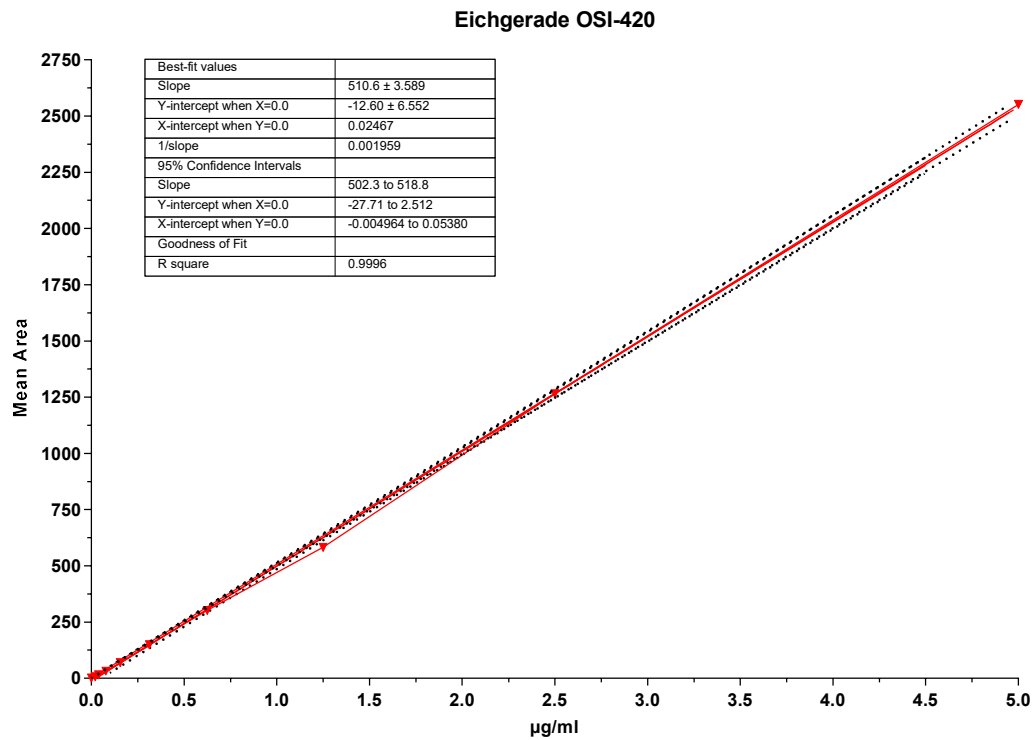
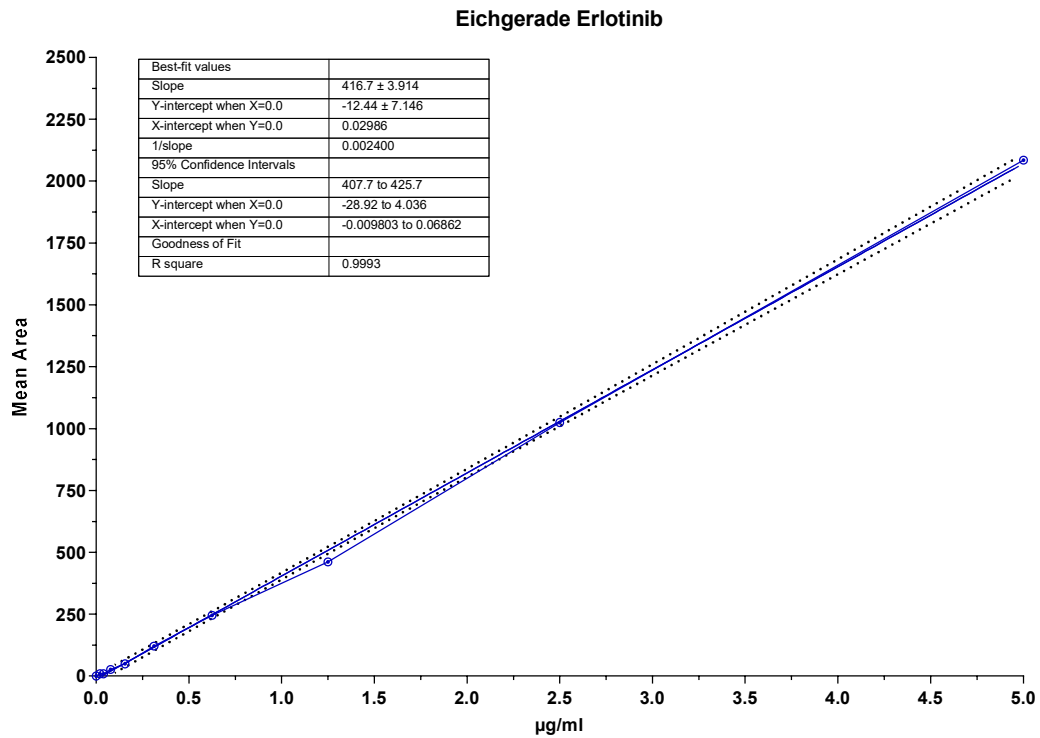


Abbildung 14: Eichgerade Erlotinib (oben) und OSI-420 (unten)

4.2.2 Linearität des Injektionsvolumens

Wie die Abbildung 15 zeigt, konnte die Linearität in beiden Fällen gewährleistet werden.

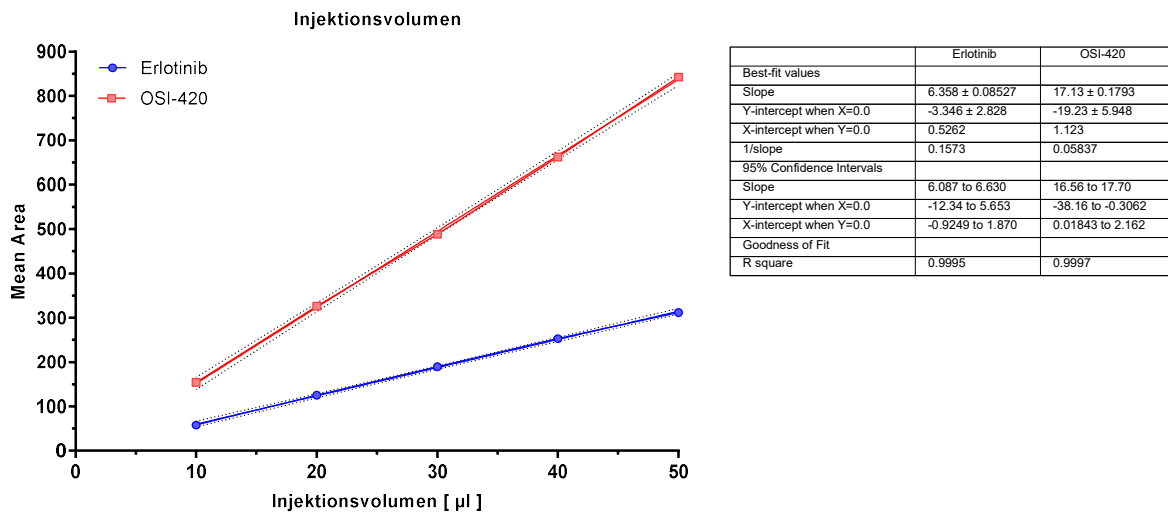


Abbildung 15: Linearität des Injektionsvolumens für Erlotinib und OSI-420

4.2.3 Selektivität

Die Retentionszeit bei dem OSI-420, der hydrophiler ist und damit früher erscheint, beträgt ca. 9 Minuten. Bei dem Erlotinib, der als lypophiler eine stärkere Wechselwirkung mit der stationären Phase zeigt, beträgt die Retentionszeit ca. 13 Minuten.

In der Abbildung 16 und Abbildung 17 präsentierten Chromatogramme zeigen eine sehr gute Trennung der beiden Peaks, sowohl in der mit Standards versetztem Leer-Plasma als auch bei den Patientenplasmaproben. Es kam zu keiner Überlappung der Peaks, weder mit der Plasma-Matrix noch mit der Co-Medikation.

Damit konnte die Selektivität der verwendeten Methode gewährleistet werden.

Ergebnisse

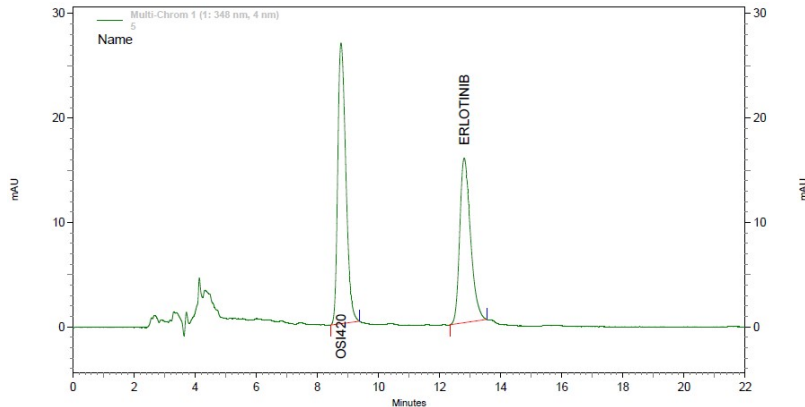


Abbildung 16: Chromatogramm von Plasma versetzt mit Erlotinib und OSI-420 (je 5 µg/ml)

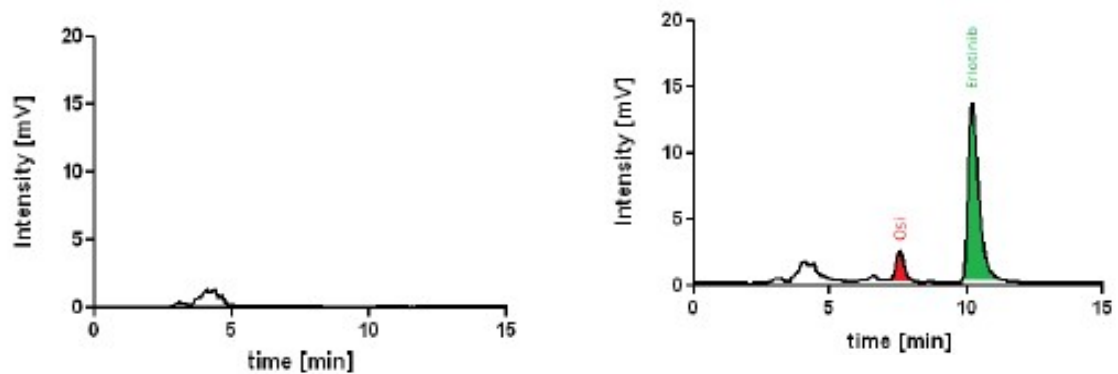


Abbildung 17: Chromatogramm von Leer-Plasma (links) und Patientenplasmaprobe T8/4h (rechts)

4.2.4 HPLC-Trennsäule Spezifikation

Im Laufe der Entstehung dieser Dissertation und während der Quantifizierung der Plasmaproben wurden für die HPLC-Anlage drei Trennsäule verwendet. Nach dem Wechseln der Säule kam es trotz dem gleichen Eluent zu einer Verschiebung der Retentionszeit nach vorne.

Nach dem Kontakt mit der Herstellerfirma und der Kontrolle von mitgelieferten Zertifikaten (Abbildung 18, Abbildung 19 und Abbildung 20) konnte festgestellt werden, dass die Retentionszeitverschiebung als „normal“ angenommen werden kann, weil der Erzeuger zur Zeit keinen besseren Füllstoff der Trennsäule gewährleisten kann. Bei den Standards in den Zertifikaten konnte dasselbe beobachtet werden, eben aus dem Grund des nicht reproduzierbaren

Ergebnisse

Packungsmaterials der Säule. Sonst ist bei allen quantifizierten Proben und Eichgeraden alles gleich geblieben und die Linearität der Methode konnte weiter gewährleistet werden.

Der an der HPLC-Anlage durchgeführter SST-Test (System Suitability Test) hat bei Erlotinib folgende säulenspezifische Parameter geliefert:

- Retentionszeit: 10.03 Minuten
- Kapazitätsfaktor k' : in etwa 3 (2.86)
- Asymetriefaktor: 1.18 [0.8 – 1.2]
- Zahl der theoretischen Böden: 3841 EUP [> 3000]

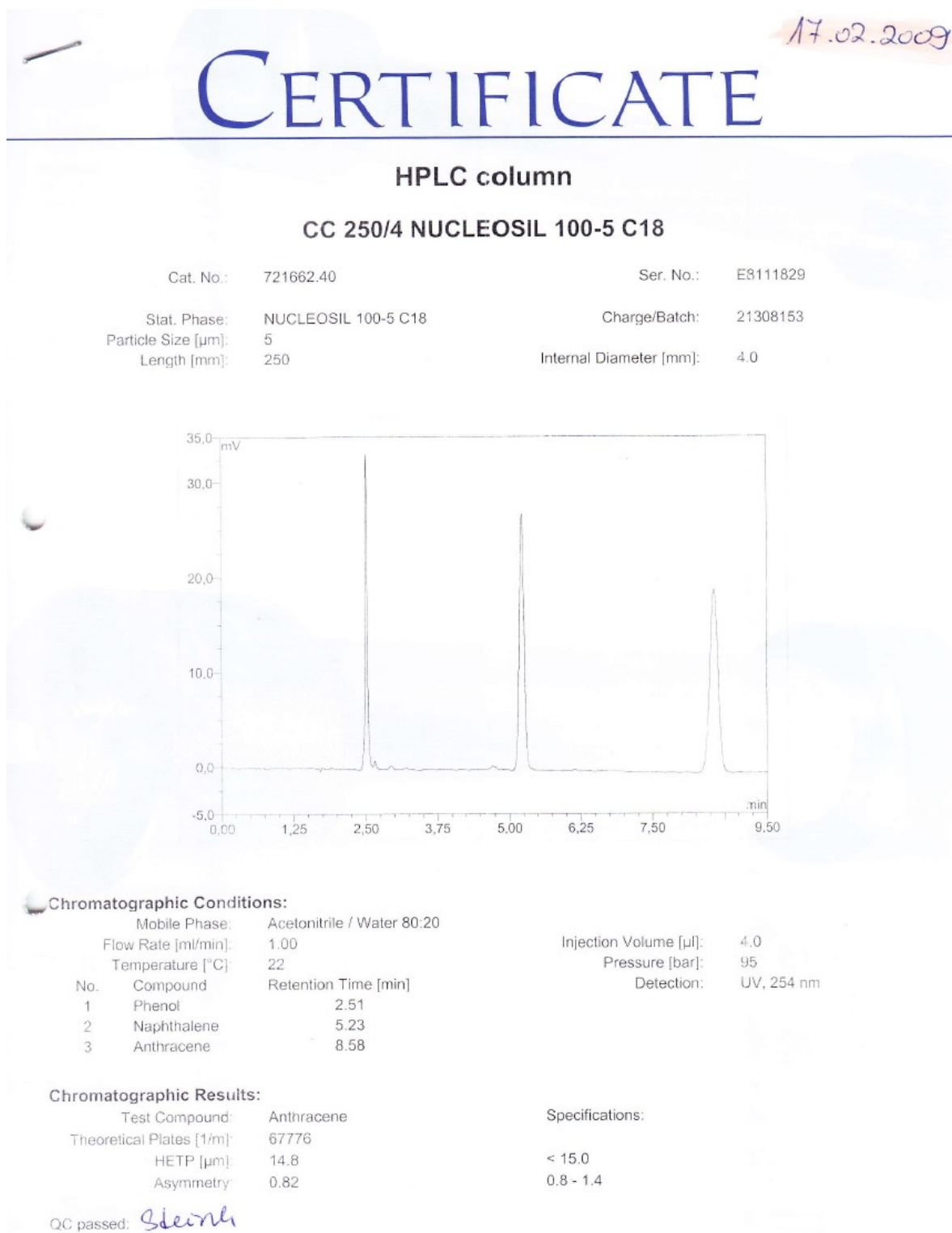


Abbildung 18: Zertifikat von Trennsäule Nr.1

Ergebnisse

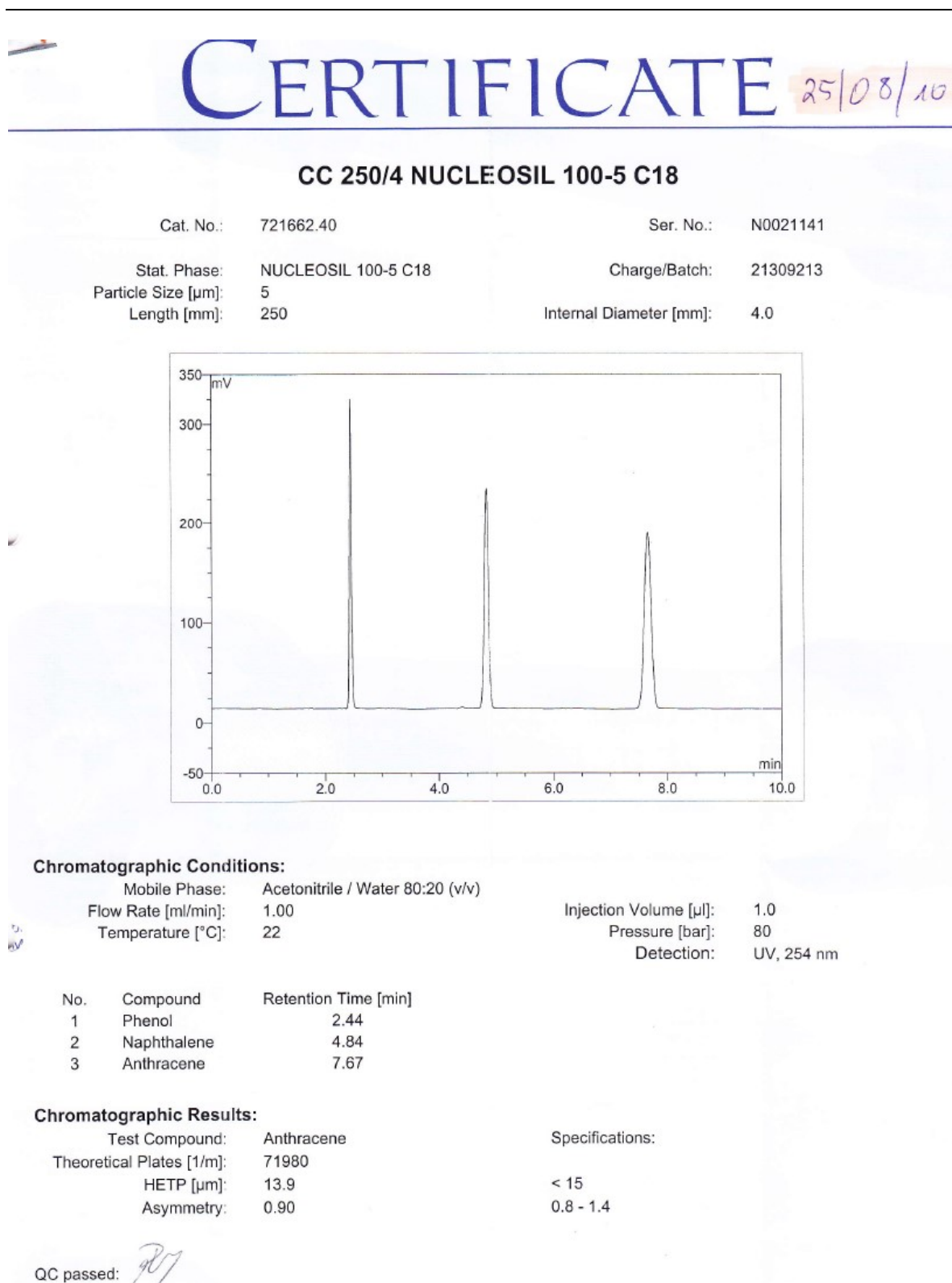


Abbildung 19: Zertifikat von Trennsäule Nr.2

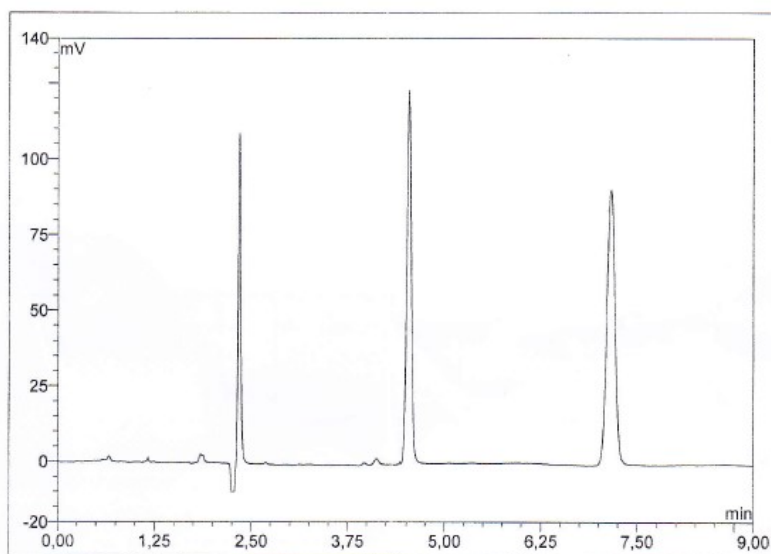
CERTIFICATE

05/10/11

HPLC column

EC 250/4 NUCLEOSIL 100-5 C18

REF	720014.40	SN	E10102124
Stat. Phase:	NUCLEOSIL 100-5 C18	LOT	21300103
Particle Size [µm]:	5.0		
Length [mm]:	250	Internal Diameter [mm]:	4.0



Chromatographic Conditions:

Mobile Phase:	Acetonitrile : Water (80:20)	Injection Volume [µl]:	4.0
Flow Rate [ml/min]:	1.00	Pressure [bar]:	95
Temperature [°C]:	RT	Detection:	254 nm
No.	Compound	Retention Time [min]	
1	Phenol	2.34	
2	Naphthalene	4.53	
3	Anthracene	7.16	

Chromatographic Results:

Test Compound:	Anthracene	Specifications:
Theoretical Plates [1/m]:	88176	< 15
HETP [µm]:	11.3	0.8 - 1.4
Asymmetry:	0.97	

QC passed: *Sc*
MACHERY-NAGEL

www.mn-net.com

09920UD/AQ31458

Abbildung 20: Zertifikat von Trennsäule Nr.3

4.2.5 Präzision und Stabilität der Proben

Im Rahmen der Dissertation wurden etliche Untersuchungen gemacht, um festzustellen, ob und in welchem Ausmaß sowohl das wiederholte Auftauen und Einfrieren bei -80°C als auch das Stehenlassen im Kühlschrank bei 8°C oder bei Raumtemperatur einen Einfluss auf die Stabilität der Substanzen hat. Es wurde auch die Präzision der HPLC-Methode bestimmt.

Für diese Untersuchungen wurden die Stammlösungen von Erlotinib und OSI-420 im Plasma in den Konzentrationen von 1.25, 0.625 und 0.312 µg/ml hergestellt und chromatographiert.

Wie man in der Tabelle 11 sehen kann, zeigten sich beide Analyten als sehr stabil. Es wurde nur eine geringe Abnahme der Konzentration festgestellt, unabhängig von den Lagerungsbedingungen und dem wiederholten Auftauen und Einfrieren.

Tabelle 11: Stabilität von Erlotinib und OSI-420 bei verschiedenen Bedingungen

	1.25 µg/ml		0.625 µg/ml		0.312 µg/ml	
Erlotinib	area	WFR %	area	WFR %	area	WFR %
1st Run	478.4		223.3		107.2	
2nd Run	476.9	99.7	223.1	99.9	107.2	100
Tag 7 [8°C]	466.3	97.5	211.3	94.5	101.6	94.8
Tag 7 [-80°C]	476.5	99.6	220.1	98.6	104.2	97.2
Tag 30 [-80°C]	472.9	98.8	220.6	98.8	105.8	98.7
OSI-420	area	WFR %	area	WFR %	area	WFR %
1st Run	681.3		315.8		163.3	
2nd Run	680.7	99.91	315.4	99.87	163.1	99.87
Tag 7 [8°C]	670.2	98.37	299.5	94.84	154.1	94.37
Tag 7 [-80°C]	681.4	100	312.8	99.05	162.9	99.75
Tag 30 [-80°C]	679.9	99.79	313.3	100.79	162.5	99.51

4.2.6 Limit der Detektion und Quantifikation (LOD und LOQ)

Bei der Bestimmung vom Limit der Detektion und der Quantifikation (Limit of detection LOD; Limit of quantification LOQ) wurden Plasma-Stammlösungen mit den Standards von beiden Substanzen, Erlotinib und OSI-420, in Konzentrationen von 0.005, 0.010, 0.020, 0.039 und 0.078 µg/ml angefertigt und zusammen mit Leer-Plasma nacheinander chromatographiert. Daraus konnte ein LOD für OSI-420 und für Erlotinib von 0.010 µg/ml bei einem Signal:Rausch-Verhältnis von 1:5

Ergebnisse

ermittelt werden. Das LOQ konnte für Erlotinib bei 0.010 µg/ml mit einer Wiederfindung von 99.4% und für OSI-420 bei 0.005 µg/ml mit einer Wiederfindung von 98.8% festgestellt werden.

4.3 Chromatogramm im Verlauf der Therapie

Für eine bessere Veranschaulichung der Chromatogramme wurden nur fünfzehn Minuten der Analysezeit dargestellt, obwohl diese normalerweise 25 Minuten beträgt.

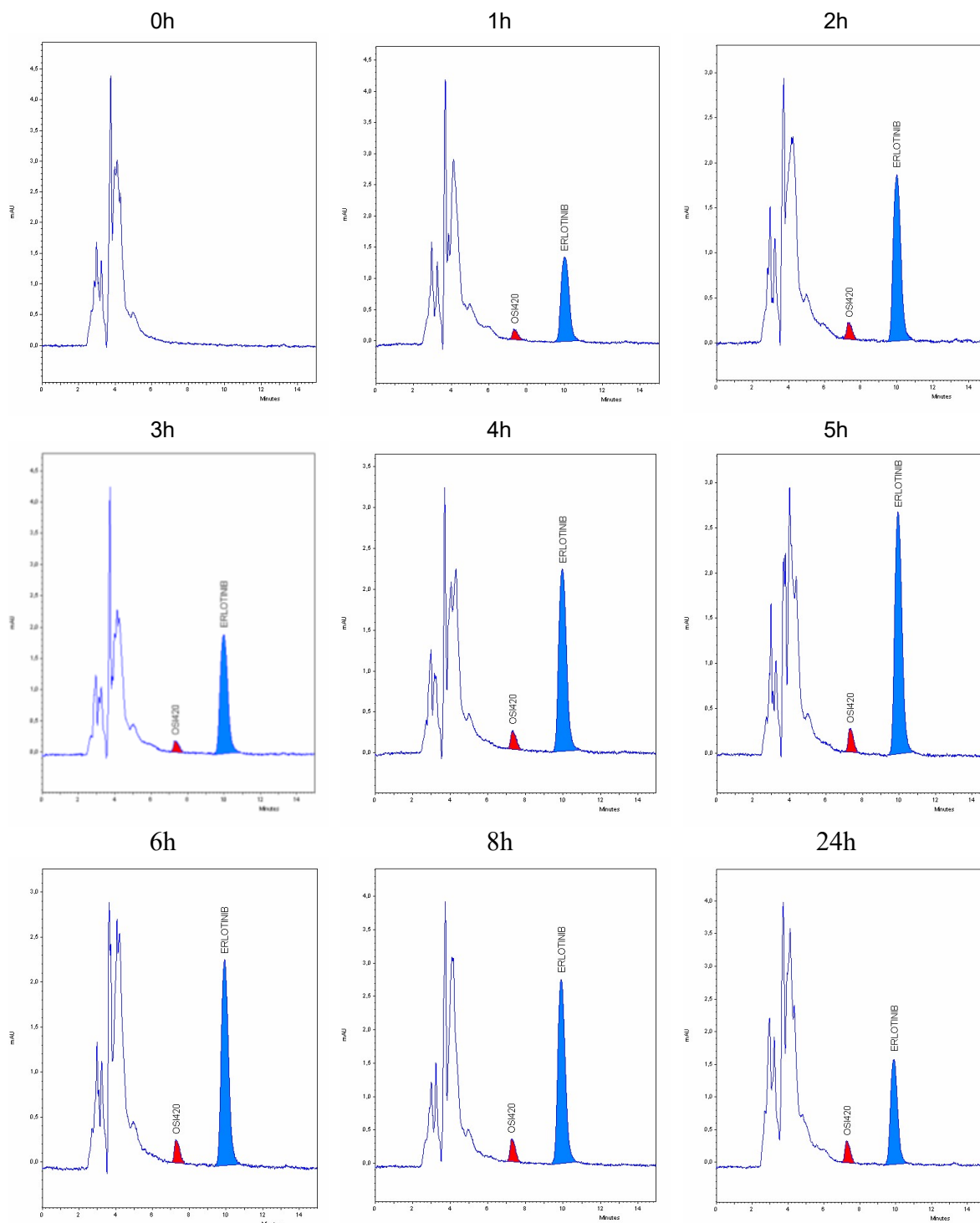


Abbildung 21: Zeitlicher Chromatogramverlauf von ERL und OSI-420 im Blutplasma am Tag 1

Ergebnisse

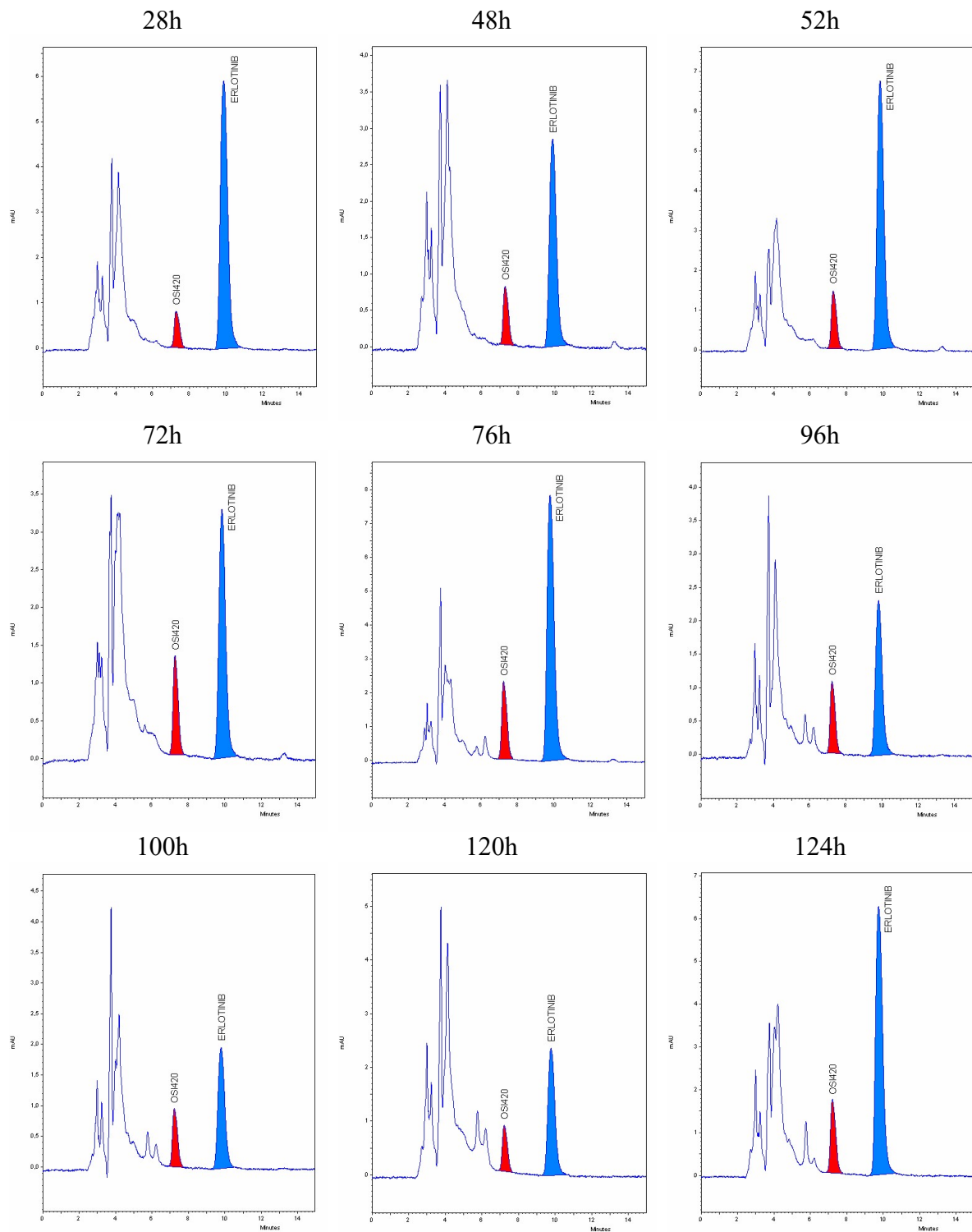


Abbildung 22: Zeitlicher Chromatogrammverlauf von ERL und OSI-420 im Blutplasma von Tag 2 bis 6

Ergebnisse

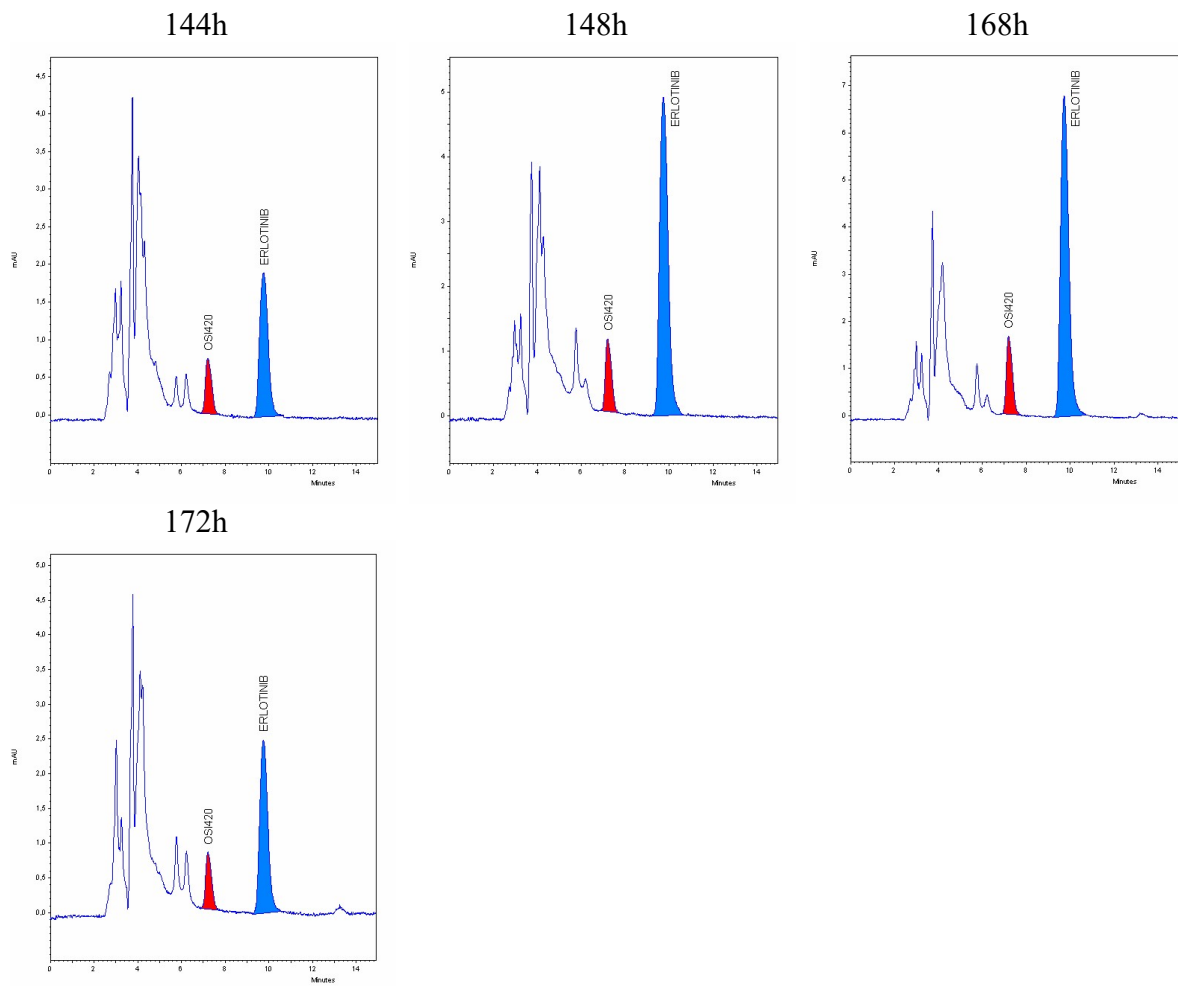


Abbildung 23: Zeitlicher Chromatogrammverlauf von ERL und OSI-420 im Blutplasma von Tag 7 und 8

4.4 REBECA Studie

In folgendem Kapitel sind die Ergebnisse der Rebeca Studie sind dargestellt.

4.4.1 Charakteristika der Studienteilnehmer

In der Tabelle 12 und Tabelle 13 wurden die wichtigsten Kenndaten aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, aufgelistet.

Tabelle 12: Kenndaten von allen Patienten in der REBECA Studie

Dose Level	Nr.	Geschlecht	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Grösse [cm]	KOF [m2]
DL1	1	F	50	67	166	1.77
	2	F	48	70	175	1.85
	3	F	67	81	167	1.90
	4	F	47	58	164	1.63
	5	F	55	67	166	1.75
	6	M	68	82	169	1.93
	7	F	71	80	157	1.80
DL2	8	M	71	71	169	1.81
	9	F	66	63	158	1.64
	10	F	68	63	170	1.73
	11	F	62	44	150	1.36
	12	M	75	61	172	1.72
	13	F	63	86	170	1.98
DL3	14	M	65	84	183	2.06
	15	M	80	70	170	1.81
	16	aus der Studie ausgeschieden				
	17	M	48	90	186	2.22
	18	F	59	56	170	1.65
	19	M	74	65	170	1.75
	20	F	72	62	165	1.68
	21	F	55	47	170	1.53
DL4	22	F	67	49	156.5	1.47
	23	M	55	73	176	1.89
	24	M	69	67	169	1.77
	25	aus der Studie ausgeschieden				
	26	aus der Studie ausgeschieden				
	27	M	60	78	178	1.96
	28	M	69	97	183	2.19
	29	M	59	70	186	1.93
DL7	30	M	70	72.5	174.5	1.88
	31	M	69	60	179	1.76
	32	M	55	71	178	1.88
DL8	33	M	66	64	175	1.78
	34	W	51	65	156	1.65
	35	W	67	58	162	1.61

Ergebnisse

Tabelle 13: Patientendaten, statistische Auswertung pro Dose level

	DL 1 (n = 7)	DL 2 (n = 6)	DL 3 (n = 7)	DL 4 (n=6)	DL 7 (n=3)	DL 8 (n=3)
Geschlecht W/M	6/1	4/2	3/4	1/5	0/3	2/1
Alter (Jahre) Mean Range	60 49-73	69.5 64-77	64.7 48-80	63.17 55-69	67 55-70	61.3 51-67
Gewicht (kg) Mean SD	72.2 9.08	64.7 13.72	67.7 15.13	72.3 15.62	67.8 6.83	62.3 3.79
Größe (cm) Mean SD	166.3 5.41	164.8 8.82	173.4 7.83	174.7 10.7	177.2 2.36	164.3 9.71
KOF (m²) Mean SD	1.80 0.10	1.71 0.21	1.81 0.24	1.87 0.24	1.84 0.07	1.68 0.09

In der Tabelle 14 sind Blutparameter der Patienten vor dem Beginn der Studie (Pre-dose) und am achten Tag der Therapie zusammengefasst. Die erhöhten Werte sind mit rot markierten Zahlen gekennzeichnet. Die leeren Stellen in der Tabelle deuten auf fehlende Daten. Referenz Bereich ist laut [79].

Tabelle 14: Blutparameter der Patienten nach Dose level

Dose level 1																
Parameter	Unit	Referenz Bereich	Pat.1 ♀		Pat.2 ♀		Pat.3 ♀		Pat.4 ♀		Pat.5 ♀		Pat.6 ♂		Pat.7 ♀	
			T0	T8	T0	T8	T0	T8	T0	T8	T0	T8	T0	T8	T0	T8
CEA :	ng/mL	< 5.0							3.03		387.2		50		2.04	1.69
CA19-9 :	U/mL	< 37							172.5		493.5		4276		44.02	38.1
Protein (Total)	g/L	65 - 87	77	76	76	69	78	66	83	71	76	61	69		86	80
Albumin	g/L	35 - 48	45.2		45		33.4		47.5	41	38.8	27.9	30.8		47.7	46.2
Total Bilirubin	mg/dL	≤ 1.1	0.58	0.5	0.42	0.81	0.33	0.38	0.64	0.47	1.14	1.72	0.38		1.16	1.75
ALP	U/L	♀: 35-104 ♂: 30-129	166	155	160	155	447	363	50	47	318	327	106		65	57
ASAT (SGOT)	U/L	♀: ≤ 30 ♂: ≤ 35	39	47	54	34	19	20	20	27	99	98	39		40	53
ALAT (SGPT)	U/L	♀: ≤ 35 ♂: ≤ 45	53	67	69	40	22	18	30	44	114	97	28		39	47
GGT	U/L	♀: 9-38 ♂: 10-55	264	292	184	195	1124	645	30	28	754	796	143		54	51
LDH	U/L	120 - 240	197	304	204	145	149	136	123	120	217	292	231		205	0

Dose level 2														
Parameter	Unit	Referenz Bereich	Pat.8 ♂		Pat.9 ♀		Pat.10 ♀		Pat.11 ♀		Pat.12 ♂		Pat.13 ♀	
			T0	T8	T0	T8	T0	T8	T0	T8	T0	T8	T0	T8
CEA :	ng/mL	< 5.0			5.31	4.08	7.55		2.28		25.9		1.33	
CA19-9 :	U/mL	< 37	12937		285	124.9	50.78		392.8		2645		363.3	
Protein (Total)	g/L	65 - 87	82	80	68	71	69		76		66		67	
Albumin	g/L	35 - 48	38.9	37.4	38.2	38.1	40.9		44.2		43.4		43	
Total Bilirubin	mg/dL	≤ 1.1	0.45	0.47	1.17	1.13	0.47		0.29		0.51		0.5	
ALP	U/L	♀: 35-104 ♂: 30-129	48	41	155	154	90		69		79		35	
ASAT (SGOT)	U/L	♀: ≤ 30 ♂: ≤ 35	27	25	28	49	38		27		26		20	
ALAT (SGPT)	U/L	♀: ≤ 35 ♂: ≤ 45	14	12	48	59	67		27		21		16	
GGT	U/L	♀: 9-38 ♂: 10-55	20	19	71	51	79		21		37		41	
LDH	U/L	120 - 240	158	160	156	168	196		147		158		210	

Ergebnisse

Dose level 3																
Parameter	Unit	Referenz Bereich	Pat.14 ♂		Pat.15 ♂		Pat.17 ♂		Pat.18 ♀		Pat.19 ♂		Pat.20 ♀		Pat.21 ♀	
			T0	T8	T0	T8	T0	T8	T0	T8	T0	T8	T0	T8	T0	T8
CEA :	ng/mL	< 5.0	176.6		44.3		41.16		97.12		5.33		4.02		46.89	
CA19-9 :	U/mL	< 37	56239		5221		2.72		27647		509.5		3228		5.42	
Protein (Total)	g/L	65 - 87	82		6.3		7.3		73		68		76		76	
Albumin	g/L	35 - 48	42.1		3.4		3.6		40.5		30.1		42.1		45.5	
Total Bilirubin	mg/dL	≤ 1.1	0.47		1.24		1.83		0.79		0.33		0.92		0.2	
ALP	U/L	♀: 35-104 ♂: 30-129	178		149		148		324		265		129		146	
ASAT (SGOT)	U/L	♀: ≤ 30 ♂: ≤ 35	47		34		49		36		50		25		48	
ALAT (SGPT)	U/L	♀: ≤ 35 ♂: ≤ 45	59		34		47		46		28		27		64	
GGT	U/L	♀: 9-38 ♂: 10-55	358		150		2391		179		153		80		76	
LDH	U/L	120 - 240	316		283		186		282		132		208		198	

Dose level 4														
Parameter	Unit	Referenz Bereich	Pat.22 ♀		Pat.23 ♂		Pat.24 ♂		Pat.27 ♂		Pat.28 ♂		Pat.29 ♂	
			T0	T8	T0	T8	T0	T8	T0	T8	T0	T8	T0	T8
CEA :	ng/mL	< 5.0	10.09		1.96		6.18		36.67		23.96		4.4	
CA19-9 :	U/mL	< 37	10.89		191.7		555		98497		1872		1.88	
Protein (Total)	g/L	65 - 87	67		70		70		74		71		72	
Albumin	g/L	35 - 48	40.9		45.1		49.2		41.2		32.4		35	
Total Bilirubin	mg/dL	≤ 1.1	0.3		0.4		0.8		0.77		0.57		0.77	
ALP	U/L	♀: 35-104 ♂: 30-129	181		51		56		186		444		583	
ASAT (SGOT)	U/L	♀: ≤ 30 ♂: ≤ 35	28		15		20		31		46		46	
ALAT (SGPT)	U/L	♀: ≤ 35 ♂: ≤ 45	25		29		27		83		61		46	
GGT	U/L	♀: 9-38 ♂: 10-55	153		27		18		358		455		1139	
LDH	U/L	120 - 240	155		108		193		166		223		219	

Dose level 7									
Parameter	Unit	Referenz Bereich	Pat.30 ♂		Pat.31 ♂		Pat.32 ♂		
			T0	T8	T0	T8	T0	T8	
CEA :	ng/mL	< 5.0	3.01		2.4		3946		
CA19-9 :	U/mL	< 37	175.9		1150		75.02		
Protein (Total)	g/L	65 - 87	72		59		80		
Albumin	g/L	35 - 48	32				38.4		
Total Bilirubin	mg/dL	≤ 1.1	1.41		0.54		0.3		
ALP	U/L	♀: 35-104 ♂: 30-129	259		126		805		
ASAT (SGOT)	U/L	♀: ≤ 30 ♂: ≤ 35	52		24		51		
ALAT (SGPT)	U/L	♀: ≤ 35 ♂: ≤ 45	39		20		40		
GGT	U/L	♀: 9-38 ♂: 10-55	173		19		77		
LDH	U/L	120 - 240			132		360		

Dose level 8									
Parameter	Unit	Referenz Bereich	Pat.33 ♀		Pat.34 ♂		Pat.35 ♀		
			T0	T8	T0	T8	T0	T8	
CEA :	ng/mL	< 5.0	26.31		10.21		5.6		
CA19-9 :	U/mL	< 37	6051		12.38		274.1		
Protein (Total)	g/L	65 - 87	67		73		69		
Albumin	g/L	35 - 48	36.2		39.1		33		
Total Bilirubin	mg/dL	≤ 1.1	0.88		0.27		1.11		
ALP	U/L	♀: 35-104 ♂: 30-129	225		114		826		
ASAT (SGOT)	U/L	♀: ≤ 30 ♂: ≤ 35	36		78		24		
ALAT (SGPT)	U/L	♀: ≤ 35 ♂: ≤ 45	42		76		29		
GGT	U/L	♀: 9-38 ♂: 10-55	325		159		476		
LDH	U/L	120 - 240	259		254		233		

4.4.2 Rohdaten der Plasmakonzentrationen

Die Rohdaten der Plasmakonzentrationen für Erlotinib und OSI-420 aller Studienteilnehmer sind in folgenden Tabellen enthalten. Dabei wurden die nach dem entsprechenden Dose level geordnet.

Ergebnisse

Tabelle 15: Rohdaten der Plasmakonzentrationen von Erlotinib und OSI-420 für Dose level 1

DL 1 Erlotinib Konzentration [µg/ml]							
Zeit [h]	Pat.1	Pat.2	Pat.3	Pat.4	Pat.5	Pat.6	Pat.7
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	1.502	2.545	2.271	0.022	1.728	LOQ	0.270
2	0.756	3.701	2.269	0.745	1.146	LOQ	0.273
3	0.745	2.496	1.767	0.987	1.141	0.174	0.286
4	0.548	2.231	1.466	0.847	1.175	0.197	0.188
5	0.509	1.917	1.144	0.701	0.988	0.206	0.219
6	0.425	2.017	1.631	0.616	0.889	0.193	0.239
8	0.345	2.213	1.216	0.501	1.111	0.242	0.234
24	0.082	0.491	1.128	0.136	0.634	0.158	0.244
28	0.843	1.929	2.071	0.858	1.194	0.315	1.365
48	0.183	0.271	1.055	0.237	0.500	0.305	0.828
52	1.088	0.722	2.146	1.000	0.663	0.475	1.479
72	0.154	0.298	1.690	0.259	0.401	0.364	0.954
76	1.273	1.386	1.907	1.157	1.106	0.838	1.383
96	0.314	0.554	1.111	0.221	0.591	0.647	0.996
100	1.085	2.424	2.000	0.667	1.336	1.143	1.442
120	0.351	0.967	1.426	0.197	0.643	1.016	1.014
124	1.640	2.173	1.920	0.921	1.630	1.054	1.366
144	0.647	1.826	1.574	0.259	0.862	0.969	1.142
148	2.244	4.664	2.216	1.068	1.578	1.066	2.203
168	1.236	3.863	1.812	0.259	0.762	0.705	1.267
172	3.115	4.160	2.123	0.590	1.804	0.915	2.278

DL 1 OSI-420 Konzentration [µg/ml]							
Zeit [h]	Pat.1	Pat.2	Pat.3	Pat.4	Pat.5	Pat.6	Pat.7
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	0.113	0.086	0.131	LOQ	0.091	0.003	0.007
2	0.091	0.178	0.177	0.040	0.079	0.002	0.011
3	0.053	0.119	0.149	0.049	0.090	0.002	0.014
4	0.035	0.116	0.140	0.047	0.100	0.011	0.008
5	0.030	0.096	0.118	0.039	0.091	0.013	0.011
6	0.026	0.097	0.185	0.034	0.093	0.015	0.008
8	0.019	0.108	0.139	0.025	0.109	0.020	0.010
24	0.005	0.019	0.177	0.004	0.089	0.013	0.010
28	0.045	0.072	0.284	0.051	0.143	0.023	0.097
48	0.008	0.011	0.162	0.010	0.086	0.029	0.049
52	0.073	0.026	0.294	0.056	0.095	0.035	0.068
72	0.010	0.010	0.287	0.011	0.068	0.030	0.058
76	0.089	0.055	0.271	0.083	0.107	0.063	0.088
96	0.015	0.020	0.168	0.009	0.130	0.053	0.063
100	0.074	0.099	0.268	0.037	0.188	0.100	0.103
120	0.017	0.040	0.223	0.011	0.151	0.092	0.064
124	0.114	0.081	0.232	0.051	0.275	0.098	0.084
144	0.048	0.072	0.227	0.011	0.226	0.098	0.066
148	0.166	0.195	0.274	0.055	0.275	0.099	0.175
168	0.086	0.172	0.254	0.013	0.200	0.061	0.093
172	0.218	0.170	0.288	0.025	0.273	0.081	0.195

Ergebnisse

Tabelle 16: Rohdaten der Plasmakonzentrationen von Erlotinib und OSI-420 für Dose level 2

DL 2 Erlotinib Konzentration [µg/ml]						
Zeit [h]	Pat.8	Pat.9	Pat.10	Pat.11	Pat.12	Pat.13
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	0.046	0.487	0.365	0.768	0.022	0.679
2	0.245	1.823	0.462	1.648	0.126	0.754
3	0.378	1.111	0.447	1.214	0.241	0.491
4	0.442	0.908	0.372	1.015	0.253	0.505
5	0.530	1.070	0.395	0.904	0.284	0.491
6	0.540	0.890	0.373	0.825	0.301	0.600
8	0.713	0.940	0.290	0.631	0.224	0.437
24	0.423	0.652	0.149	0.321	0.091	0.204
28	0.424	1.808	0.953	1.620	0.381	0.757
48	0.223	1.245	0.249	0.626	0.099	0.389
52	0.630	2.991	1.241	1.926	0.470	0.449
72	0.479	1.878	0.243	0.821	0.120	0.598
76	0.933	3.367	1.551	1.945	0.509	1.414
96	0.600	2.254	0.316	0.765	0.114	0.606
100	1.031	3.538	1.041	2.212	0.462	1.072
120	0.577	2.196	0.207	0.769	0.115	0.553
124	1.134	3.244	1.226	2.214	0.433	0.828
144	0.633	2.168	0.278	0.848	0.201	0.545
148	0.965	3.531	0.444	2.108	0.942	0.945
168	0.947	2.187		0.877	0.104	0.536
172	0.811	3.738		2.282	0.517	0.858

DL 2 OSI-420 Konzentration [µg/ml]						
Zeit [h]	Pat.8	Pat.9	Pat.10	Pat.11	Pat.12	Pat.13
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	LOQ	0.017	0.022	0.035	LOQ	0.020
2	LOQ	0.084	0.035	0.086	0.005	0.035
3	0.006	0.063	0.024	0.073	0.010	0.025
4	0.006	0.052	0.019	0.057	0.013	0.022
5	0.008	0.066	0.018	0.050	0.011	0.025
6	0.009	0.047	0.018	0.036	0.009	0.028
8	0.019	0.057	0.015	0.021	LOQ	0.018
24	0.022	0.038	0.006	0.012	LOQ	0.006
28	0.021	0.116	0.070	0.107	0.009	0.035
48	0.015	0.087	0.012	0.029	LOQ	0.016
52	0.021	0.173	0.088	0.125	0.021	0.018
72	0.022	0.159	0.016	0.039	0.003	0.036
76	0.043	0.245	0.108	0.127	0.022	0.093
96	0.033	0.224	0.025	0.039	0.003	0.035
100	0.055	0.276	0.085	0.132	0.020	0.064
120	0.030	0.219	0.012	0.034	0.006	0.025
124	0.045	0.276	0.103	0.154	0.018	0.030
144	0.032	0.238	0.017	0.040	0.008	0.025
148	0.039	0.387	0.027	0.131	0.038	0.035
168	0.048	0.250		0.038	0.002	0.023
172	0.041	0.362		0.137	0.023	0.033

Ergebnisse

Tabelle 17: Rohdaten der Plasmakonzentrationen von Erlotinib und OSI-420 für Dose level 3

DL 3 Erlotinib Konzentration [µg/ml]							
Zeit [h]	Pat.14	Pat.15	Pat.17	Pat.18	Pat.19	Pat.20	Pat.21
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1	0.600	0.034	0.042	0.584	0.416	0.337	0.486
2	1.367	0.086	0.263	0.588	0.784	0.343	0.403
3	1.244	0.336	0.410	0.405	0.738	0.184	0.327
4	0.978	0.372	0.481	0.450	0.843	0.215	0.269
5	1.067	0.399	0.840	0.410	0.777	0.214	0.252
6	1.087	0.454	0.900	0.401	0.798	0.251	0.261
8	0.803	0.399	0.639	0.405	LOQ	0.245	0.232
24	0.429	0.272	0.039	0.238	0.227	0.107	0.103
28	1.005	0.964	0.448	0.572	0.803	0.397	0.661
48	0.470	0.462	0.013	0.476	0.393	0.307	0.248
52	1.065	1.157	0.734	0.822	1.317	0.601	0.617
72	0.533	0.579	0.040	0.510	0.630	0.330	0.335
76	1.067	1.267	0.629	1.157	1.282	0.665	0.438
96	0.573	0.558	0.113	0.571	0.992	0.539	0.284
100	0.810	1.069	0.782	1.193	1.706	0.898	1.018
120	0.752	0.593	0.609	0.463	0.835	0.597	0.406
124	1.536	1.132	2.100	1.156	1.630	0.937	0.999
144	0.930	0.738	0.489	0.499	0.858	0.706	0.536
148	1.707	1.726	3.204	1.050	1.149	1.101	0.952
168	1.062	0.743	0.597	0.305	0.731	0.852	0.314
172	1.666	1.366	3.455	1.180	1.290	1.785	0.529

DL 3 OSI-420 Konzentration [µg/ml]							
Zeit [h]	Pat.14	Pat.15	Pat.17	Pat.18	Pat.19	Pat.20	Pat.21
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.021	LOQ	0.001	0.031	0.015	0.017	0.012
2	0.061	0.001	0.020	0.026	0.047	0.020	0.014
3	0.053	0.011	0.041	0.022	0.050	0.014	0.008
4	0.047	0.019	0.050	0.021	0.057	0.013	0.008
5	0.043	0.022	0.088	0.017	0.056	0.015	0.010
6	0.045	0.023	0.093	0.021	0.064	0.017	0.011
8	0.032	0.025	0.083	0.017	LOQ	0.018	0.002
24	0.017	0.020	0.004	0.010	0.017	0.010	0.001
28	0.035	0.076	0.058	0.022	0.051	0.031	0.028
48	0.014	0.040	0.000	0.018	0.028	0.016	0.005
52	0.042	0.113	0.108	0.036	0.101	0.042	0.018
72	0.017	0.054	0.007	0.021	0.048	0.025	0.004
76	0.039	0.104	0.081	0.063	0.090	0.054	0.014
96	0.022	0.049	0.017	0.026	0.086	0.040	0.004
100	0.026	0.088	0.053	0.071	0.143	0.075	0.054
120	0.029	0.052	0.086	0.018	0.079	0.051	0.012
124	0.052	0.090	0.158	0.054	0.141	0.094	0.048
144	0.034	0.059	0.076	0.019	0.082	0.066	0.015
148	0.067	0.137	0.413	0.053	0.091	0.102	0.031
168	0.042	0.061	0.093	0.012	0.069	0.099	0.007
172	0.072	0.101	0.333	0.060	0.106	0.196	0.016

Ergebnisse

Tabelle 18: Rohdaten der Plasmakonzentrationen von Erlotinib und OSI-420 für Dose level 4

DL 4 Erlotinib Konzentration [µg/ml]						
Zeit [h]	Pat.22	Pat.23	Pat.24	Pat.27	Pat.28	Pat.29
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	0.263	0.392	0.137	0.530	0.020	0.383
2	0.708	0.522	0.207	0.838	1.053	0.831
3	0.387	0.522	0.202	0.707	1.632	0.703
4	0.072	0.623	0.217	0.664	1.949	0.699
5	0.357	0.716	0.151	0.726	2.045	0.663
6	0.402	0.589	0.141	0.757	2.256	0.637
8	0.287	0.722	0.106	0.641	1.812	0.555
24	0.074	0.409	LOQ	0.320	1.222	0.207
28	0.583	1.632	0.165	1.205	1.976	0.665
48	0.047	0.734	0.003	0.571	1.509	0.150
52	0.398	1.757	0.192	1.331	1.163	0.730
72	0.059	0.834	0.007	0.645	1.850	0.176
76	0.469	2.066	0.087	1.716	1.648	0.673
96	0.048	0.484	0.015	0.756	2.202	0.125
100	0.643	0.567	0.233	1.792	2.050	0.857
120	0.053	0.600	0.000	0.714	2.180	0.154
124	0.684	1.641	0.105	1.710	1.984	0.583
144	0.059	0.478	0.047	0.668	2.272	0.098
148	0.582	1.264	0.470	1.529	2.648	0.867
168	0.046	0.594	0.011	0.734	2.133	0.069
172	0.592	1.685	0.264	1.653	1.920	0.496
bei Pat. 28 wurden, wegen dem Fehler bei der Blutabnahme, nur die Plasmakonzentrationen bis 24h berücksichtigt						

DL 4 OSI-420 Konzentration [µg/ml]						
Zeit [h]	Pat.22	Pat.23	Pat.24	Pat.27	Pat.28	Pat.29
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	0.012	0.016	0.031	0.010	0.004	0.006
2	0.058	0.024	0.029	0.018	0.028	0.020
3	0.037	0.024	0.036	0.018	0.061	0.015
4	0.010	0.029	0.035	0.022	0.089	0.024
5	0.028	0.034	0.032	0.025	0.104	0.026
6	0.034	0.031	0.013	0.028	0.135	0.025
8	0.030	0.047	0.037	0.023	0.114	0.027
24	0.017	0.052	0.043	0.010	0.130	0.017
28	0.071	0.121	0.022	0.051	0.162	0.029
48	0.000	0.116	0.043	0.031	0.168	0.008
52	0.035	0.215	0.034	0.068	0.128	0.029
72	0.011	0.192	0.047	0.021	0.227	0.014
76	0.042	0.360	0.045	0.056	0.216	0.030
96	0.005	0.141	0.018	0.035	0.297	0.006
100	0.065	0.151	0.036	0.074	0.263	0.040
120	0.004	0.125	0.045	0.028	0.307	0.006
124	0.062	0.258	0.038	0.083	0.289	0.018
144	0.008	0.108	0.029	0.030	0.302	0.007
148	0.046	0.166	0.086	0.058	0.288	0.038
168	0.005	0.109	0.037	0.021	0.306	0.003
172	0.045	0.238	0.052	0.075	0.232	0.017
bei Pat. 28 wurden, wegen dem Fehler bei der Blutabnahme, nur die Plasmakonzentrationen bis 24h berücksichtigt						

Ergebnisse

Tabelle 19: Rohdaten der Plasmakonzentrationen von Erlotinib und OSI-420 für Dose level 7

DL 7 Erlotinib Konzentration [µg/ml]			
Zeit [h]	Pat.30	Pat.31	Pat.32
0	0.000	0.000	0.000
1	0.099	LOQ	0.242
2	0.230	0.357	0.545
3	0.252	0.578	0.615
4	0.259	0.652	0.686
5	0.291	0.583	0.721
6	0.372	0.556	0.669
8	0.287	0.474	0.589
24	0.229	0.208	0.265
28	1.406	0.188	1.303
48	0.713	0.827	0.617
52	0.927	1.337	2.093
72	0.608	0.784	0.545
76	1.407	1.527	1.126
96	0.726	0.529	0.240
100	1.683	1.137	0.505
120	1.013	0.559	0.423
124	0.835	0.669	0.765
144	0.312	1.115	0.260
148	1.289	1.603	0.996
168	0.708	1.241	0.295
172	2.002	1.564	1.338

DL 7 OSI-420 Konzentration [µg/ml]			
Zeit [h]	Pat.30	Pat.31	Pat.32
0	0.000	0.000	0.000
1	0.005	LOQ	0.003
2	0.013	0.007	0.013
3	0.009	0.014	0.022
4	0.012	0.022	0.027
5	0.015	0.023	0.027
6	0.021	0.032	0.033
8	0.018	0.023	0.025
24	0.010	0.008	0.008
28	0.107	0.009	0.067
48	0.064	0.058	0.020
52	0.078	0.075	0.110
72	0.044	0.051	0.020
76	0.099	0.109	0.070
96	0.066	0.036	0.010
100	0.128	0.051	0.026
120	0.110	0.036	0.016
124	0.083	0.030	0.039
144	0.026	0.060	0.018
148	0.077	0.067	0.044
168	0.070	0.068	0.008
172	0.204	0.075	0.071

Ergebnisse

Tabelle 20: Rohdaten der Plasmakonzentrationen von Erlotinib und OSI-420 für Dose level 8

DL 8 Erlotinib Konzentration [µg/ml]				
Zeit [h]	Pat.33	Pat.34	Pat.35	
0	0.000	0.000	0.000	
1	0.907	0.113	0.888	
2	1.243	0.670	2.636	
3	1.067	1.185	1.191	
4	1.017	1.100	1.528	
5	0.942	0.979	1.656	
6	0.902	0.952	1.174	
8	0.814	0.893	1.307	
24	0.252	0.617	0.692	
28	1.337	1.466	3.361	
48	0.309	0.914	0.984	
52	1.489	3.126	3.286	
72	0.365	1.539	1.446	
76	1.918	2.864	1.952	
96	0.484	2.063	1.481	
100	2.278	3.177	5.119	
120	0.616	2.410	2.305	
124	1.043	4.390	3.397	
144	0.864	2.473	1.664	
148	2.959	3.574	3.782	
168	0.925	2.509	2.010	
172	1.367	4.650	4.163	
DL 8 OSI420 Konzentration [µg/ml]				
Zeit [h]	Pat.33	Pat.34	Pat.35	
0	0.000	0.000	0.000	
1	0.071	0.004	0.020	
2	0.088	0.037	0.132	
3	0.091	0.078	0.072	
4	0.091	0.080	0.097	
5	0.081	0.079	0.109	
6	0.072	0.073	0.082	
8	0.063	0.066	0.089	
24	0.024	0.049	0.043	
28	0.121	0.104	0.234	
48	0.027	0.066	0.076	
52	0.137	0.202	0.214	
72	0.028	0.146	0.139	
76	0.166	0.241	0.135	
96	0.038	0.185	0.148	
100	0.212	0.273	0.412	
120	0.061	0.242	0.209	
124	0.088	0.359	0.304	
144	0.083	0.269	0.153	
148	0.277	0.349	0.267	
168	0.094	0.296	0.209	
172	0.118	0.446	0.412	

4.4.2.1 Graphische Präsentation von Rohdaten der Plasmakonzentrationen

Die folgenden Abbildungen enthalten sowohl die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven für Erlotinib und OSI-420 von einzelnen Patienten als auch die Mittelwerts-Kurven plus Standardabweichung geordnet nach den einzelnen Dose levels.

Diese sind innerhalb von jedem Dose level und für beide Metaboliten, nach Tag 1 (0-24h) und Tag 1 bis 8 aufgeteilt. Bei allen Abbildungen mit der graphischen Darstellung von Erlotinib Plasmakonzentrationen wurde die minimale effektive Konzentration von 0.5 µg/ml rot markiert. Bei dieser Konzentration ist eine therapeutisch notwendige Hemmung der Tyrosinkinase unwahrscheinlich. [64]

Ergebnisse

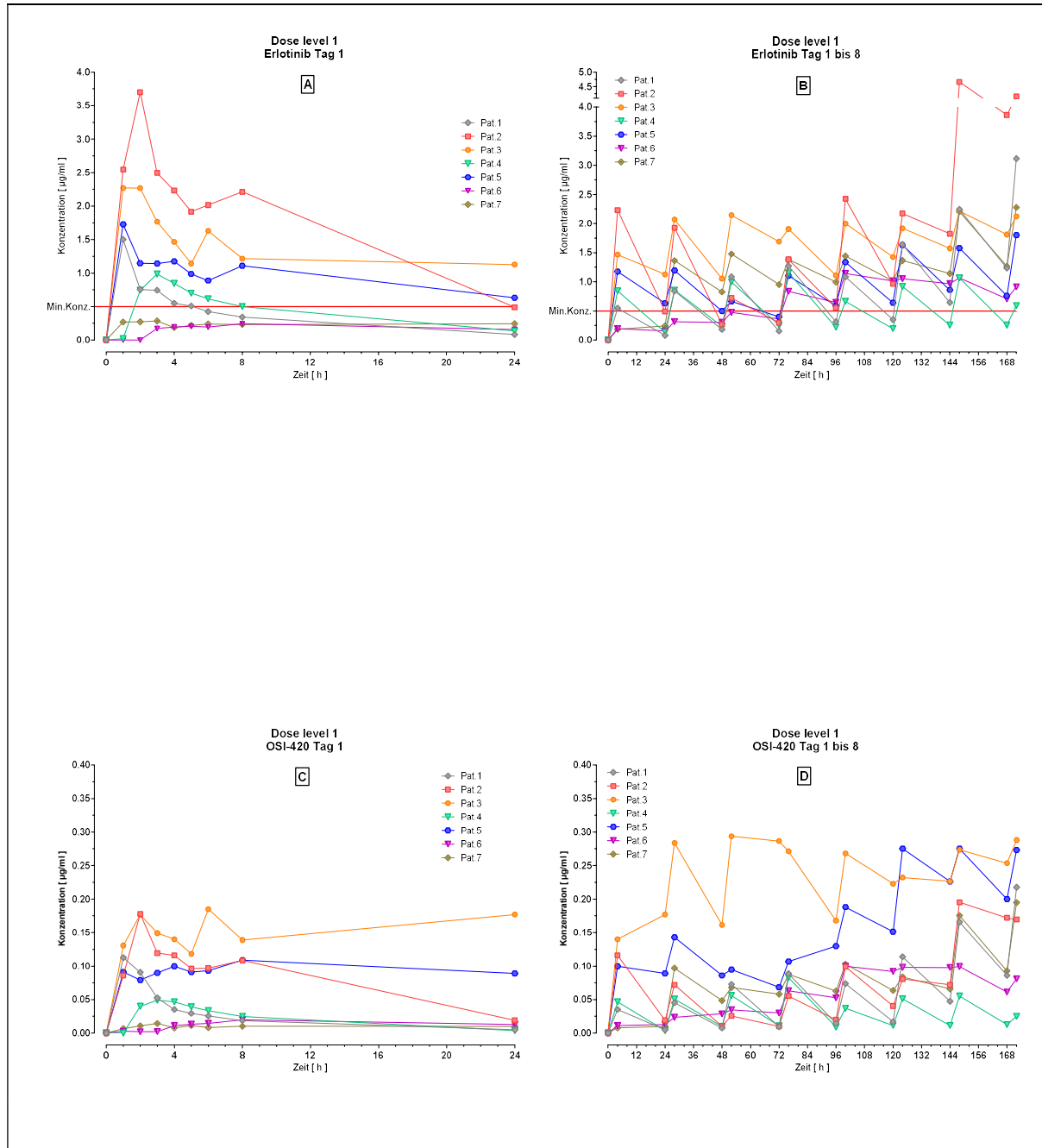


Abbildung 24: Dose level 1, Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven Tag 1 (0-24h) und Tag 1 bis 8 für Erlotinib und OSI-420

Ergebnisse

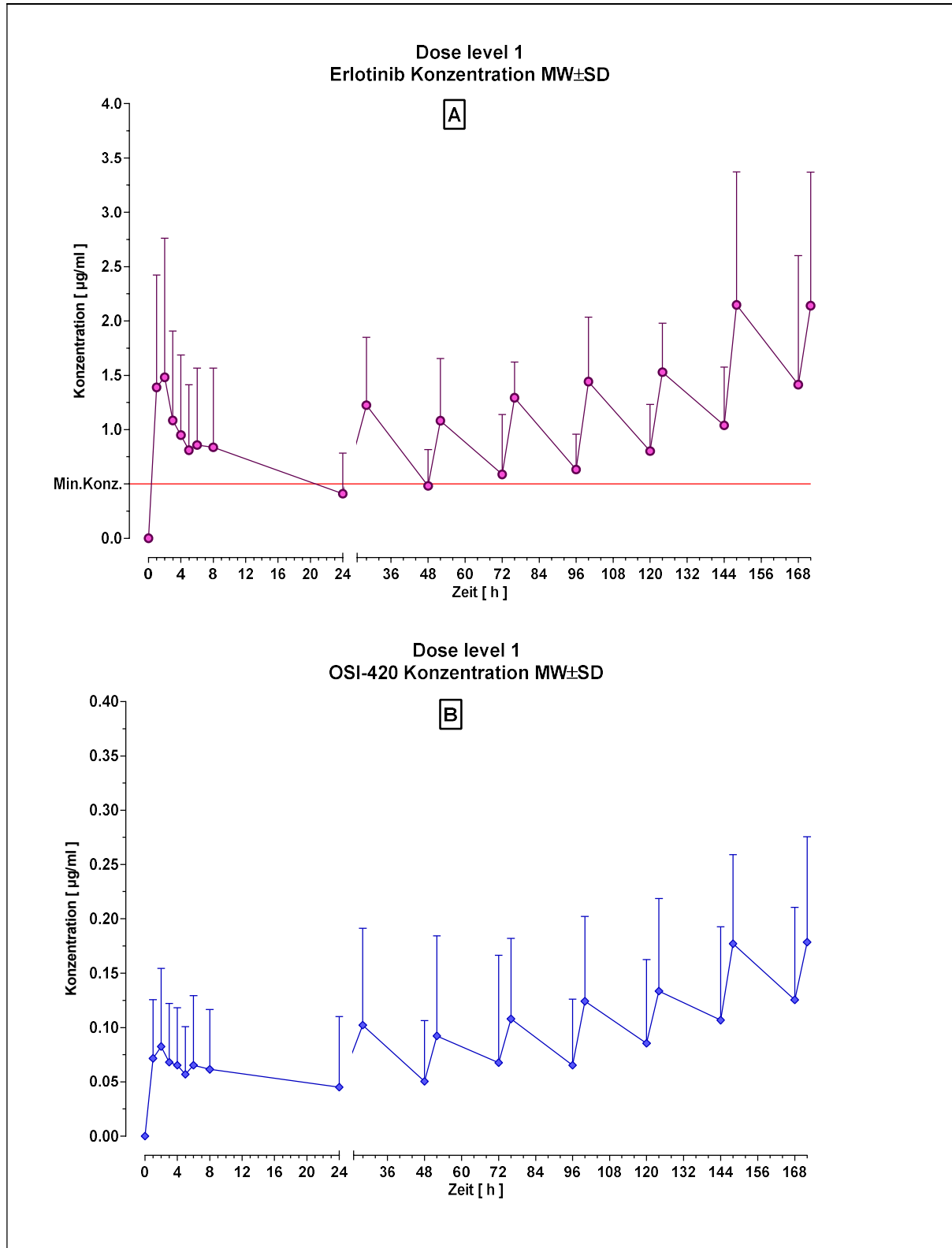


Abbildung 25: Dose level 1, Mittelwertskurven mit Standardabweichung für Erlotinib (A) und OSI-420 (B)

Ergebnisse

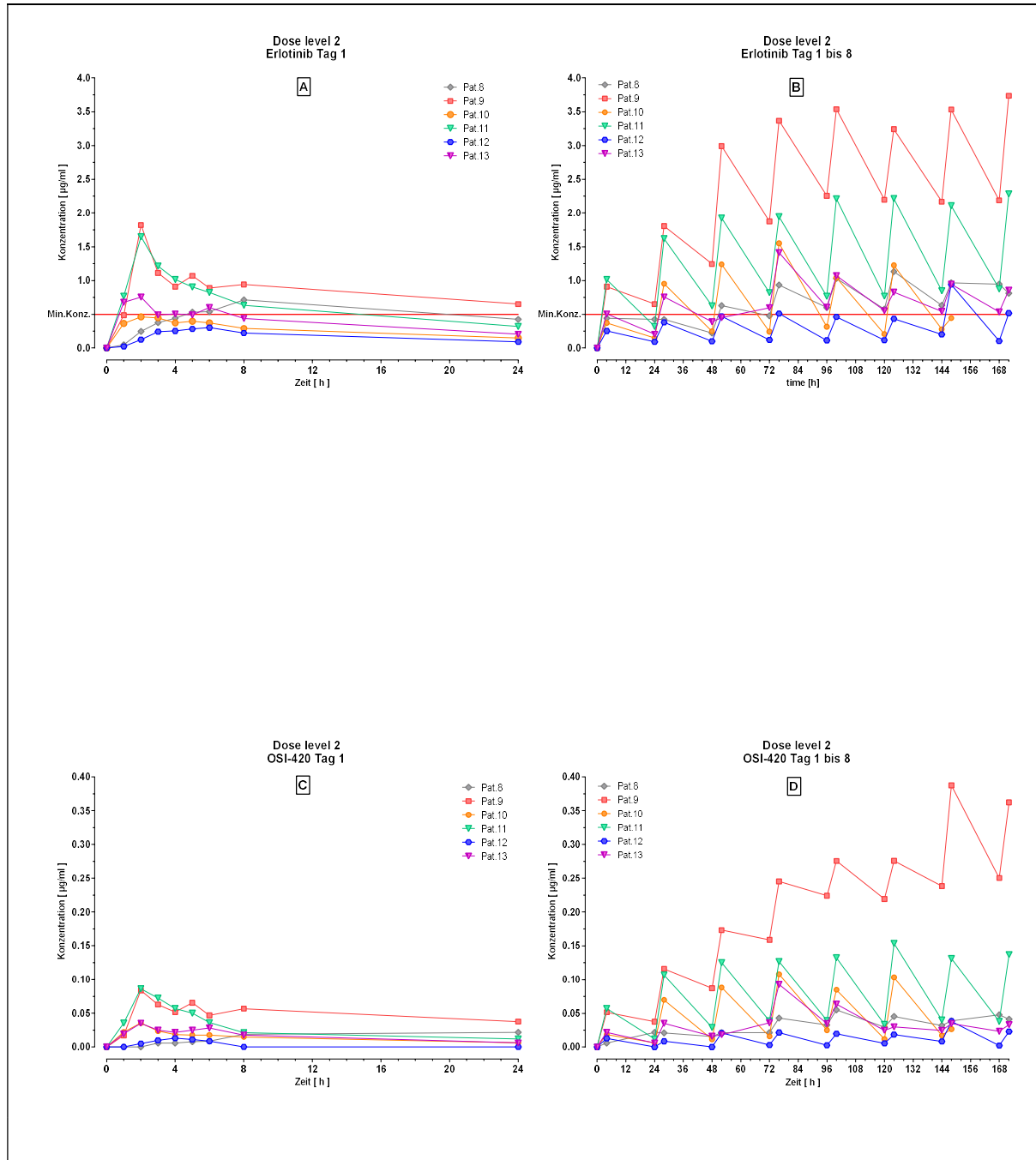


Abbildung 26: Dose level 2, Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven Tag 1 (0-24h) und Tag 1 bis 8 für Erlotinib und OSI-420

Ergebnisse

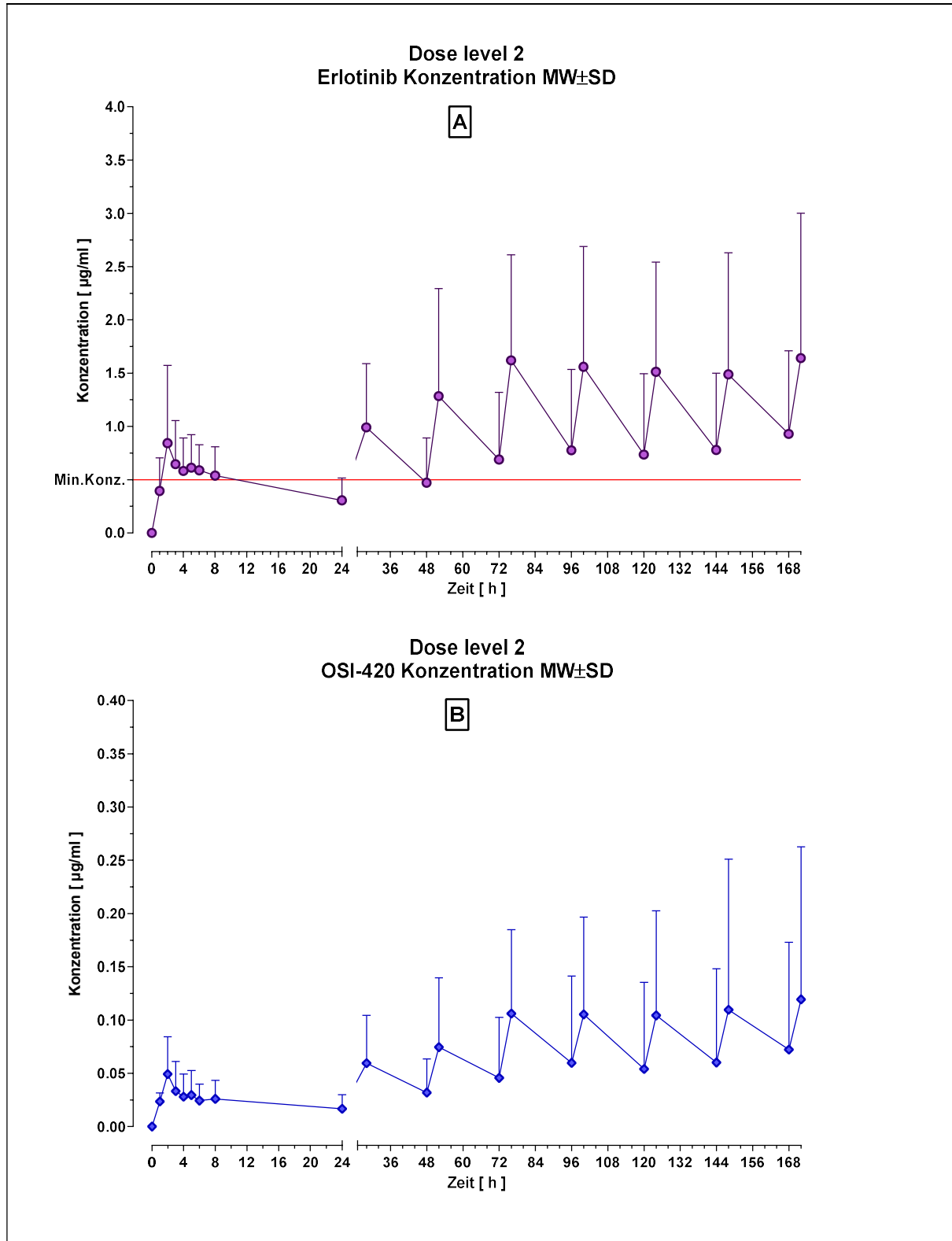


Abbildung 27: Dose level 2, Mittelwertskurven mit Standardabweichung für Erlotinib (A) und OSI-420 (B)

Ergebnisse

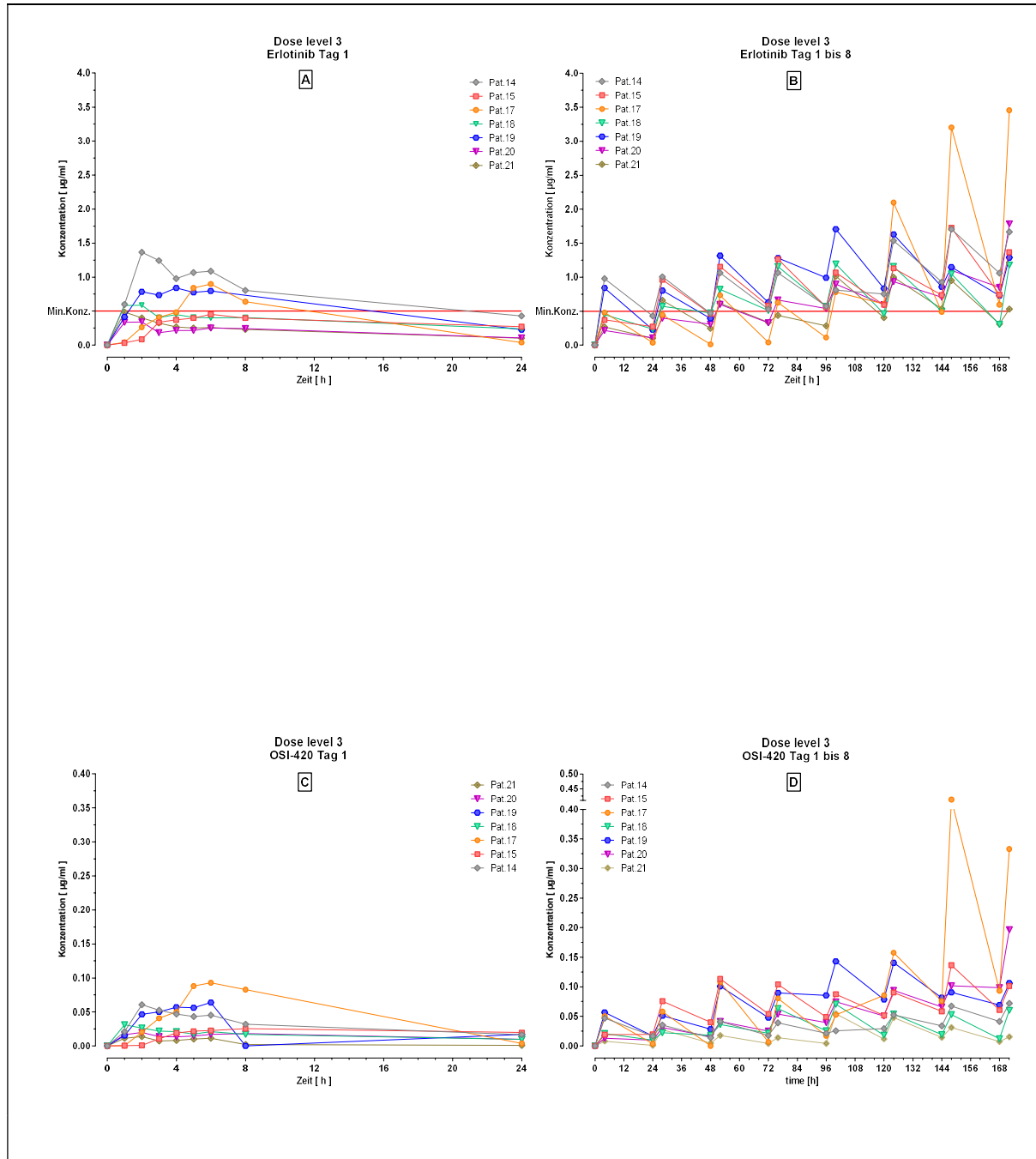


Abbildung 28: Dose level 3, Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven Tag 1 (0-24h) und Tag 1 bis 8 für Erlotinib und OSI-420

Ergebnisse

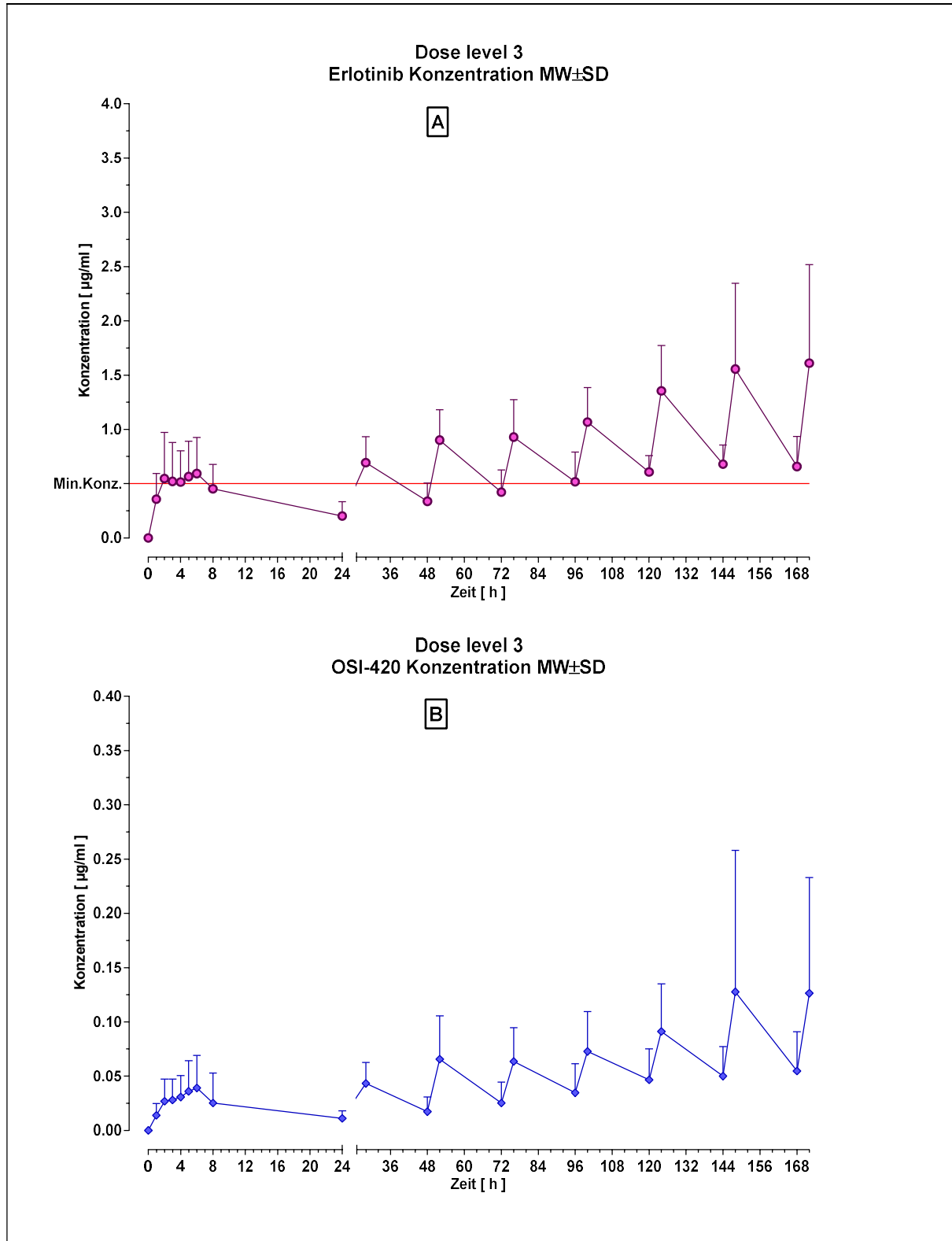


Abbildung 29: Dose level 3, Mittelwertskurven mit Standardabweichung für Erlotinib (A) und OSI-420 (B)

Ergebnisse

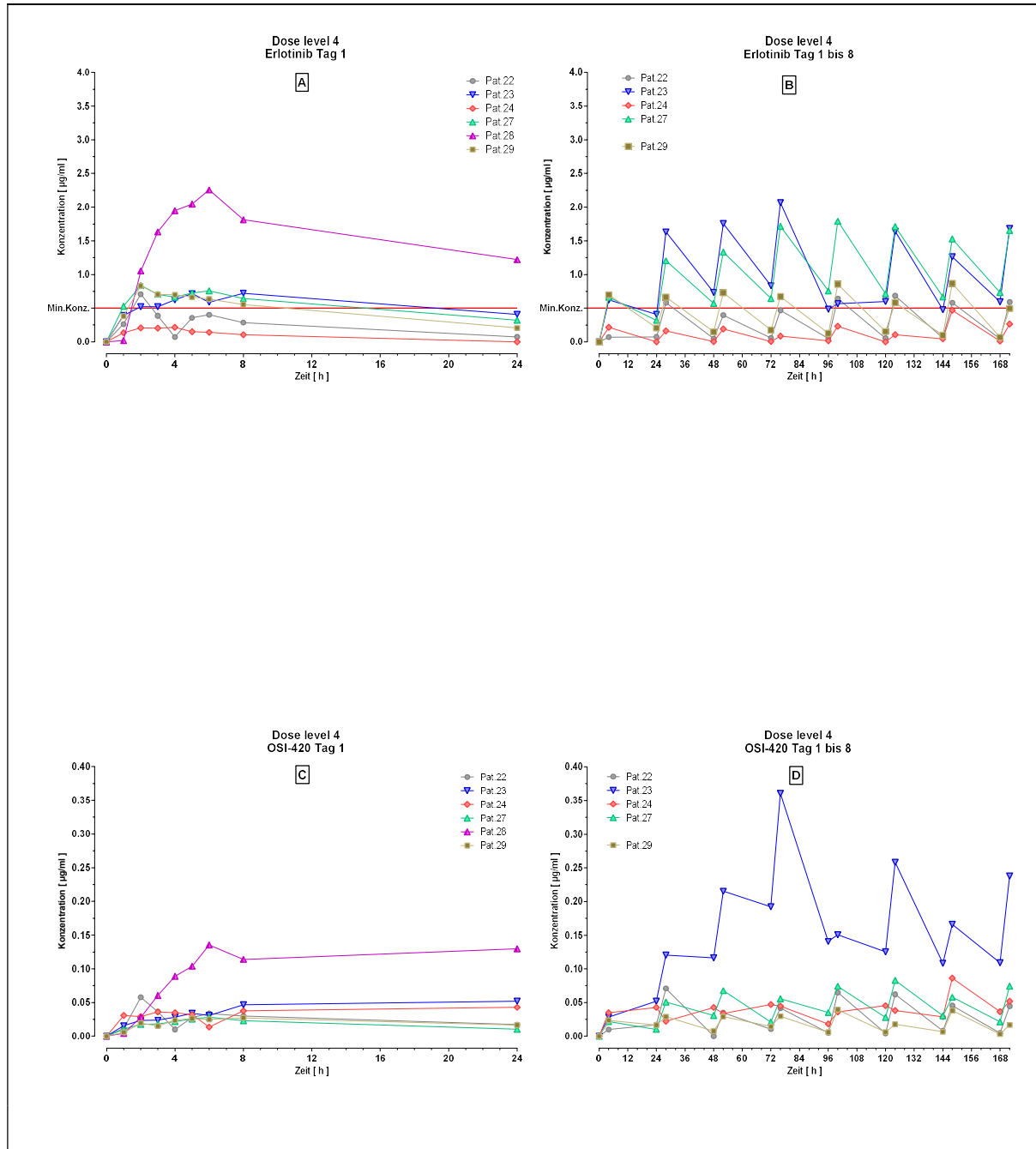


Abbildung 30: Dose level 4, Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven Tag 1 (0-24h) und Tag 1-8 für Erlotinib und OSI-420

Ergebnisse

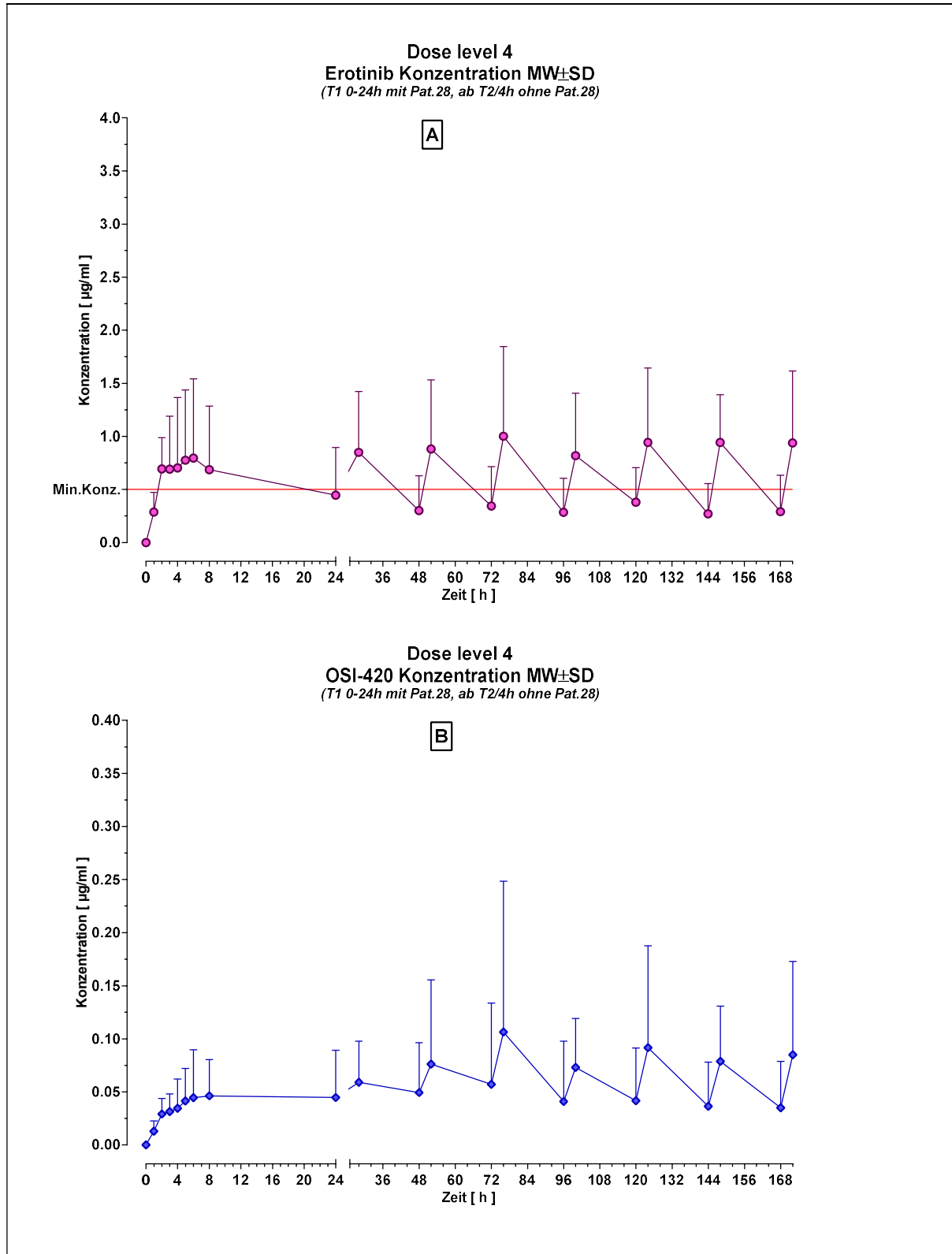


Abbildung 31: Dose level 4, Mittelwertskurven mit Standardabweichung für Erlotinib (A) und OSI-420 (B)

Ergebnisse

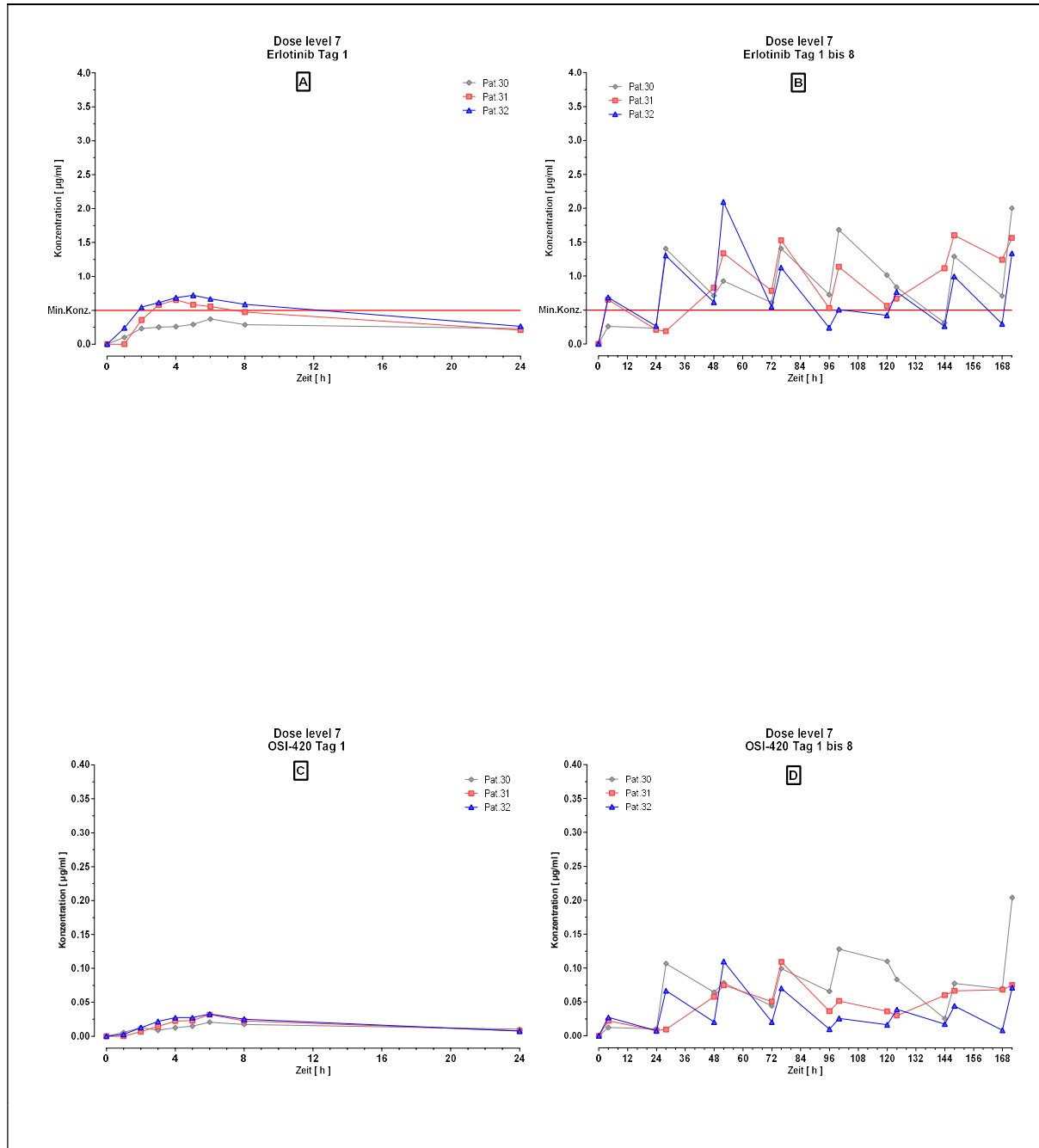


Abbildung 32: Dose level 7, Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven Tag 1 (0-24h) und Tag 1 bis 8 für Erlotinib und OSI-420

Ergebnisse

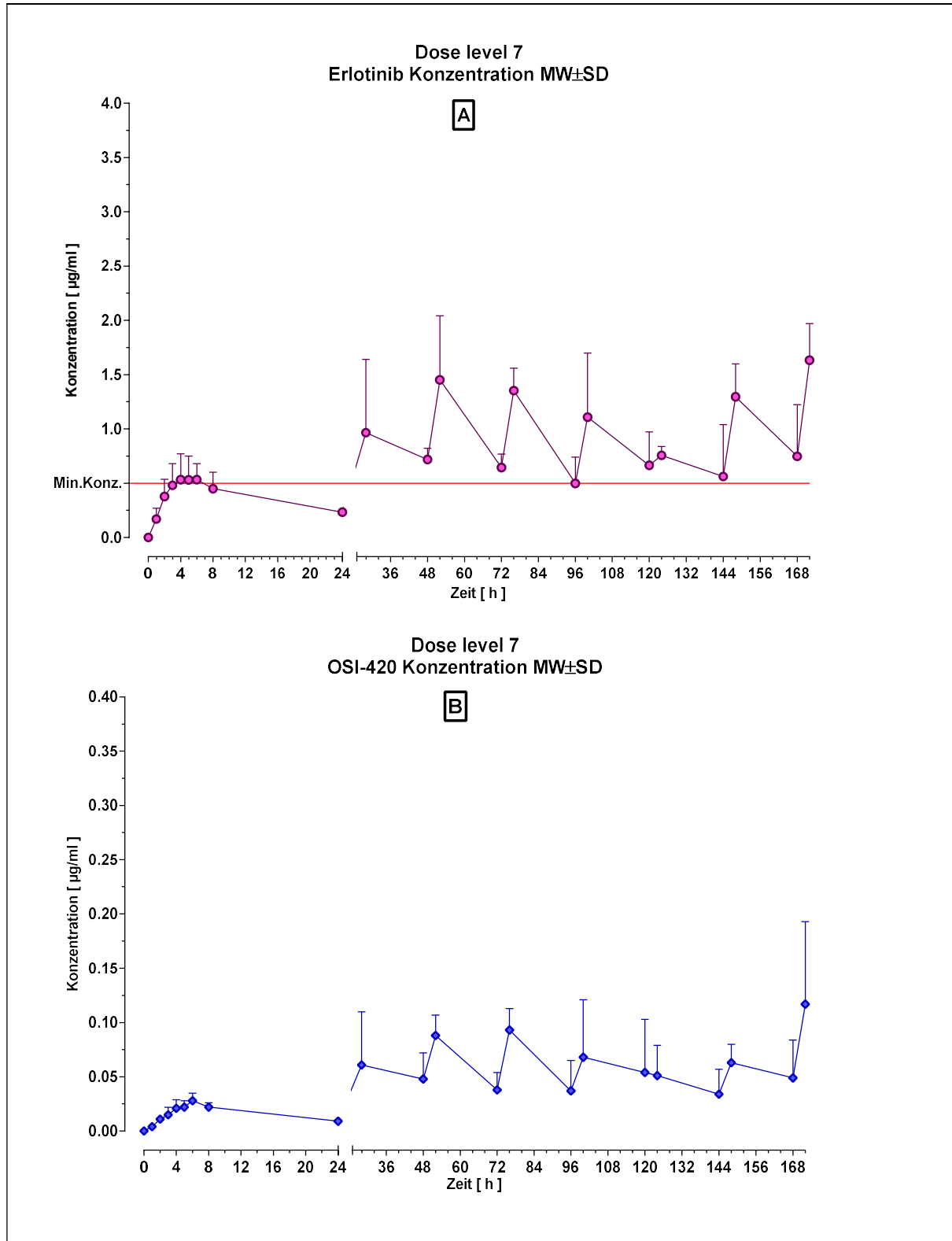


Abbildung 33: Dose level 7, Mittelwertskurven mit Standardabweichung für Erlotinib (oben) und OSI-420 (unten)

Ergebnisse

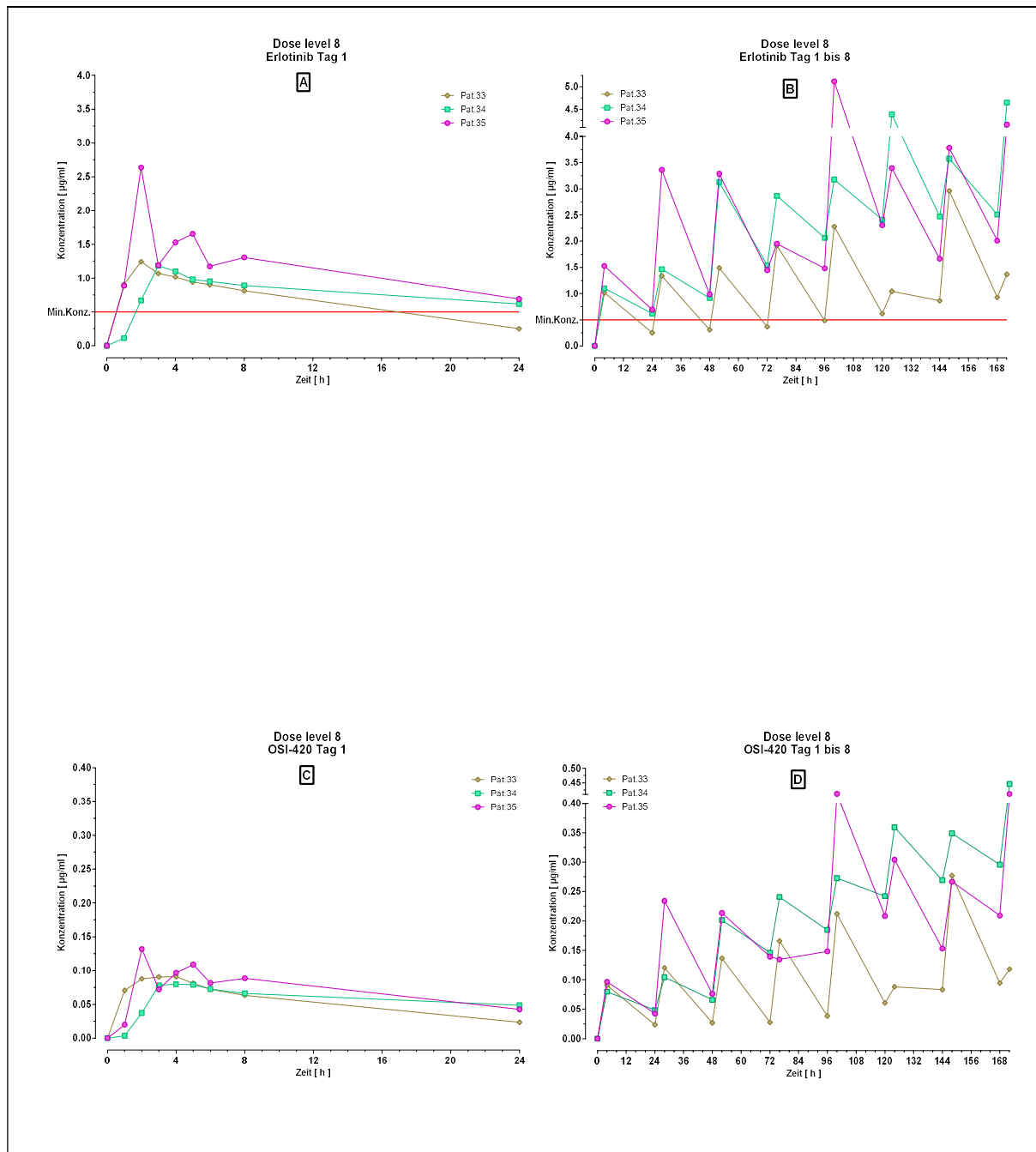


Abbildung 34: Dose level 8, Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven Tag 1 (0-24h) und Tag 1 bis 8 für Erlotinib und OSI-420

Ergebnisse

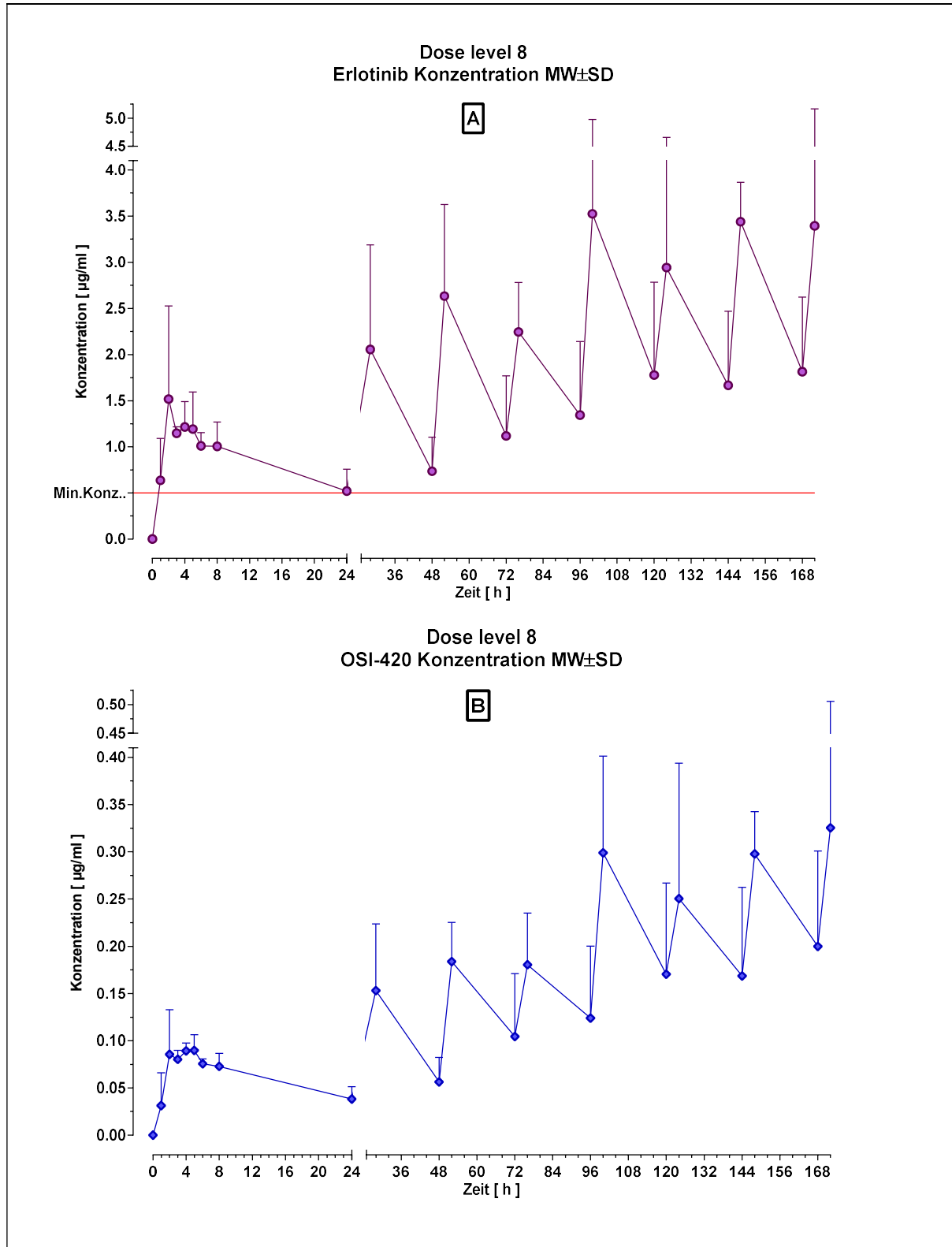


Abbildung 35: Dose level 8, Mittelwertskurven mit Standardabweichung für Erlotinib (oben) und OSI-420 (unten)

4.4.2.2 Deskriptive Statistik von Rohdaten der Plasmakonzentrationen

In folgenden Tabellen sind die Daten der deskriptiven Statistik enthalten. Diese sind für beide Metaboliten, Erlotinib und OSI-420, nach dem Dose level geordnet. Die statistischen Auswertungen wurden mit der Software GraphPad Prisma® 6.0. durchgeführt.

Ergebnisse

Tabelle 21: Deskriptive Statistik der Erlotinib Plasmakonzentrationen im Dose level 1

Dose level 1		ERLOTINIB							
Time [h]	Nr. of values	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
0									
1	6	1.390	1.035	0.423	0.303	2.476	74.51	-0.458	-1.705
2	6	1.482	1.280	0.522	0.139	2.825	86.37	1.265	0.894
3	7	1.085	0.822	0.311	0.325	1.845	75.75	0.764	0.010
4	7	0.950	0.739	0.279	0.267	1.634	77.79	0.759	-0.005
5	7	0.812	0.604	0.228	0.254	1.370	74.35	0.988	0.832
6	7	0.859	0.709	0.268	0.203	1.514	82.55	0.910	-0.700
8	7	0.837	0.729	0.275	0.164	1.511	87.01	1.261	1.120
24	7	0.410	0.375	0.142	0.063	0.758	91.45	1.343	1.409
28	7	1.225	0.625	0.236	0.647	1.803	50.98	0.095	-0.853
48	7	0.483	0.335	0.127	0.173	0.793	69.44	1.067	-0.352
52	7	1.082	0.573	0.217	0.552	1.612	52.97	1.147	1.055
72	7	0.589	0.550	0.208	0.080	1.097	93.40	1.719	2.503
76	7	1.293	0.330	0.125	0.987	1.598	25.56	0.843	1.923
96	7	0.634	0.327	0.123	0.332	0.936	51.54	0.359	-0.940
100	7	1.442	0.592	0.224	0.895	1.990	41.05	0.651	-0.046
120	7	0.802	0.429	0.162	0.406	1.198	53.44	-0.151	-0.803
124	7	1.529	0.450	0.170	1.114	1.945	29.39	-0.021	-1.010
144	7	1.040	0.535	0.202	0.546	1.534	51.41	0.147	-0.487
148	7	2.148	1.225	0.463	1.015	3.282	57.04	1.675	3.477
168	7	1.415	1.188	0.449	0.316	2.514	83.99	1.745	3.536
172	7	2.141	1.229	0.465	1.004	3.277	57.42	0.446	-0.173

Dose level 1		ERLOTINIB							
Time [h]	Nr. of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
0									
1	6	0.022	0.208	1.615	2.339	2.545	0.670	0.095	4.704
2	6	0.273	0.627	0.951	2.627	3.701	1.068	0.407	2.802
3	7	0.174	0.286	0.987	1.767	2.496	0.785	0.324	1.901
4	7	0.188	0.197	0.847	1.466	2.231	0.678	0.278	1.656
5	7	0.206	0.219	0.701	1.144	1.917	0.619	0.285	1.345
6	7	0.193	0.239	0.616	1.631	2.017	0.620	0.270	1.427
8	7	0.234	0.242	0.501	1.216	2.213	0.604	0.268	1.361
24	7	0.082	0.136	0.244	0.634	1.128	0.285	0.120	0.678
28	7	0.316	0.843	1.194	1.929	2.071	1.058	0.586	1.911
48	7	0.183	0.237	0.305	0.828	1.055	0.397	0.215	0.733
52	7	0.475	0.663	1.000	1.479	2.146	0.966	0.603	1.549
72	7	0.154	0.259	0.364	0.954	1.690	0.432	0.203	0.917
76	7	0.838	1.106	1.273	1.386	1.907	1.258	0.997	1.588
96	7	0.221	0.315	0.591	0.996	1.111	0.556	0.325	0.950
100	7	0.667	1.085	1.336	2.000	2.424	1.339	0.906	1.980
120	7	0.197	0.351	0.967	1.016	1.426	0.674	0.351	1.292
124	7	0.921	1.054	1.630	1.920	2.173	1.469	1.102	1.960
144	7	0.259	0.647	0.969	1.574	1.826	0.895	0.490	1.633
148	7	1.066	1.068	2.203	2.244	4.664	1.907	1.187	3.066
168	7	0.259	0.705	1.236	1.812	3.863	1.062	0.486	2.319
172	7	0.590	0.915	2.123	3.115	4.160	1.799	0.958	3.380

Ergebnisse

Tabelle 22: Deskriptive Statistik der OSI-420 Plasmakonzentrationen im Dose level 1

Dose level 1			OSI-420						
Time [h]	Nr. of values	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
0									
1	6	0.072	0.054	0.022	0.015	0.129	75.56	-0.595	-1.766
2	7	0.083	0.072	0.027	0.016	0.150	87.70	0.455	-1.442
3	7	0.068	0.054	0.020	0.018	0.118	79.32	0.337	-1.144
4	7	0.065	0.053	0.020	0.016	0.114	81.01	0.331	-1.860
5	7	0.057	0.044	0.017	0.016	0.098	76.88	0.346	-2.054
6	7	0.065	0.064	0.024	0.006	0.125	97.73	1.208	0.941
8	7	0.061	0.055	0.021	0.011	0.112	88.98	0.490	-2.227
24	7	0.045	0.065	0.025	-0.015	0.106	144.42	1.793	2.654
28	7	0.102	0.089	0.034	0.020	0.185	87.21	1.722	3.090
48	7	0.050	0.056	0.021	-0.002	0.103	111.83	1.551	2.062
52	7	0.092	0.092	0.035	0.007	0.177	99.41	2.296	5.619
72	7	0.068	0.099	0.038	-0.024	0.160	146.96	2.342	5.728
76	7	0.108	0.074	0.028	0.040	0.176	68.52	2.356	5.867
96	7	0.065	0.061	0.023	0.008	0.122	94.06	0.954	-0.517
100	7	0.124	0.078	0.030	0.052	0.196	62.94	1.184	1.008
120	7	0.086	0.077	0.029	0.014	0.157	90.41	1.030	0.210
124	7	0.134	0.085	0.032	0.055	0.212	63.68	1.103	-0.440
144	7	0.107	0.086	0.032	0.028	0.186	80.26	0.825	-1.021
148	7	0.177	0.082	0.031	0.101	0.253	46.25	-0.183	-0.882
168	7	0.126	0.085	0.032	0.047	0.204	67.88	0.309	-1.086
172	7	0.179	0.097	0.036	0.089	0.268	54.07	-0.598	-0.718

Dose level 1			OSI-420						
Time [h]	Nr. of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
0									
1	6	0.003	0.006	0.089	0.117	0.131	0.036	0.006	0.207
2	7	0.002	0.011	0.079	0.177	0.178	0.041	0.009	0.188
3	7	0.002	0.014	0.053	0.120	0.149	0.039	0.010	0.151
4	7	0.008	0.011	0.047	0.116	0.140	0.042	0.015	0.121
5	7	0.011	0.013	0.039	0.096	0.118	0.041	0.017	0.099
6	7	0.008	0.015	0.034	0.097	0.185	0.040	0.014	0.114
8	7	0.010	0.019	0.025	0.109	0.139	0.040	0.015	0.106
24	7	0.004	0.005	0.013	0.089	0.177	0.018	0.005	0.069
28	7	0.023	0.045	0.072	0.143	0.284	0.076	0.036	0.163
48	7	0.008	0.010	0.029	0.086	0.162	0.029	0.010	0.085
52	7	0.026	0.035	0.068	0.095	0.294	0.068	0.033	0.141
72	7	0.010	0.010	0.030	0.068	0.287	0.032	0.010	0.104
76	7	0.055	0.063	0.088	0.107	0.271	0.094	0.058	0.152
96	7	0.009	0.015	0.053	0.130	0.168	0.041	0.015	0.114
100	7	0.037	0.074	0.100	0.188	0.268	0.105	0.058	0.189
120	7	0.011	0.017	0.064	0.151	0.223	0.055	0.020	0.152
124	7	0.051	0.081	0.098	0.232	0.275	0.114	0.065	0.198
144	7	0.011	0.048	0.072	0.226	0.227	0.075	0.029	0.192
148	7	0.055	0.099	0.175	0.274	0.275	0.157	0.092	0.267
168	7	0.013	0.061	0.093	0.200	0.254	0.092	0.036	0.233
172	7	0.025	0.081	0.195	0.273	0.288	0.142	0.063	0.317

Ergebnisse

Tabelle 23: Deskriptive Statistik der Erlotinib Plasmakonzentrationen im Dose level 2

Dose level 2		ERLOTINIB							
Time [h]	Nr. of values	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
0									
1	6	0.395	0.313	0.128	0.066	0.723	79.40	-0.178	-1.870
2	6	0.843	0.726	0.296	0.081	1.605	86.11	0.646	-1.821
3	6	0.647	0.409	0.167	0.218	1.077	63.26	0.804	-1.663
4	6	0.582	0.307	0.125	0.260	0.905	52.73	0.694	-1.499
5	6	0.612	0.307	0.125	0.290	0.935	50.15	0.754	-1.104
6	6	0.588	0.236	0.096	0.341	0.836	40.09	0.160	-1.645
8	6	0.539	0.273	0.111	0.253	0.826	50.57	0.334	-1.087
24	6	0.307	0.208	0.085	0.089	0.524	67.67	0.935	0.309
28	6	0.990	0.602	0.246	0.359	1.622	60.79	0.515	-1.737
48	6	0.472	0.419	0.171	0.032	0.912	88.91	1.575	2.436
52	6	1.284	1.012	0.413	0.223	2.346	78.76	1.110	0.278
72	6	0.690	0.633	0.259	0.025	1.354	91.80	1.647	3.057
76	6	1.620	0.991	0.405	0.580	2.660	61.19	1.129	1.785
96	6	0.776	0.761	0.311	-0.023	1.574	98.06	1.930	4.223
100	6	1.560	1.125	0.459	0.379	2.740	72.15	1.327	1.247
120	6	0.736	0.756	0.309	-0.057	1.530	102.68	1.884	3.977
124	6	1.513	1.034	0.422	0.427	2.599	68.37	1.048	0.368
144	6	0.779	0.720	0.294	0.023	1.535	92.48	1.882	3.888
148	6	1.489	1.142	0.466	0.291	2.687	76.67	1.441	1.575
168	5	0.930	0.778	0.348	-0.035	1.896	83.61	1.204	2.190
172	5	1.641	1.357	0.607	-0.044	3.327	82.72	1.167	0.073

Dose level 2		ERLOTINIB							
Time [h]	Nr. of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
0									
1	6	0.022	0.040	0.426	0.701	0.768	0.213	0.043	1.047
2	6	0.126	0.215	0.608	1.692	1.823	0.564	0.186	1.713
3	6	0.241	0.344	0.469	1.137	1.214	0.548	0.282	1.063
4	6	0.253	0.342	0.473	0.935	1.015	0.518	0.296	0.906
5	6	0.284	0.367	0.510	0.946	1.070	0.552	0.326	0.933
6	6	0.301	0.355	0.570	0.841	0.890	0.547	0.349	0.857
8	6	0.224	0.273	0.534	0.770	0.941	0.479	0.268	0.855
24	6	0.091	0.134	0.262	0.480	0.652	0.250	0.117	0.532
28	6	0.381	0.413	0.855	1.667	1.808	0.836	0.421	1.660
48	6	0.099	0.192	0.319	0.781	1.245	0.344	0.137	0.867
52	6	0.449	0.465	0.935	2.192	2.991	0.991	0.434	2.266
72	6	0.120	0.212	0.538	1.085	1.878	0.484	0.177	1.322
76	6	0.509	0.827	1.483	2.300	3.367	1.377	0.700	2.708
96	6	0.114	0.266	0.603	1.137	2.254	0.532	0.188	1.501
100	6	0.462	0.889	1.057	2.544	3.538	1.268	0.605	2.661
120	6	0.115	0.184	0.565	1.126	2.196	0.484	0.164	1.431
124	6	0.433	0.729	1.180	2.472	3.244	1.237	0.585	2.613
144	6	0.201	0.259	0.589	1.178	2.168	0.573	0.237	1.389
148	6	0.444	0.817	0.955	2.464	3.531	1.190	0.556	2.549
168	5	0.104	0.320	0.877	1.567	2.187	0.633	0.156	2.566
172	5	0.517	0.664	0.858	3.010	3.738	1.251	0.454	3.450

Ergebnisse

Tabelle 24: Deskriptive Statistik der OSI-420 Plasmakonzentrationen im Dose level 2

Dose level 2			OSI-420						
Time [h]	Nr. of values	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
0									
1	4	0.024	0.008	0.004	0.011	0.037	34.48	1.611	2.700
2	5	0.049	0.035	0.016	0.006	0.093	71.40	0.017	-2.023
3	6	0.033	0.028	0.011	0.004	0.063	83.73	0.708	-1.571
4	6	0.028	0.021	0.009	0.006	0.050	75.66	0.719	-1.639
5	6	0.030	0.023	0.009	0.005	0.054	78.58	0.896	-0.890
6	6	0.024	0.016	0.006	0.008	0.041	63.64	0.408	-1.354
8	5	0.026	0.017	0.008	0.004	0.048	66.91	2.137	4.650
24	5	0.017	0.013	0.006	0.000	0.033	79.06	1.198	0.651
28	6	0.059	0.045	0.018	0.012	0.107	75.87	0.263	-2.148
48	5	0.032	0.032	0.014	-0.007	0.071	99.08	2.007	4.076
52	6	0.075	0.065	0.027	0.006	0.143	87.57	0.658	-1.338
72	6	0.046	0.057	0.023	-0.014	0.106	124.40	2.153	4.920
76	6	0.106	0.079	0.032	0.023	0.189	74.32	1.124	1.738
96	6	0.060	0.082	0.033	-0.026	0.145	136.54	2.307	5.512
100	6	0.105	0.091	0.037	0.009	0.201	86.81	1.626	2.853
120	6	0.054	0.082	0.033	-0.031	0.140	150.58	2.355	5.651
124	6	0.104	0.098	0.040	0.001	0.207	94.04	1.236	1.027
144	6	0.060	0.088	0.036	-0.032	0.153	146.36	2.362	5.672
148	6	0.110	0.142	0.058	-0.039	0.258	129.16	2.090	4.365
168	5	0.072	0.101	0.045	-0.053	0.198	139.38	2.073	4.452
172	5	0.119	0.143	0.064	-0.059	0.297	120.07	1.746	2.855

Dose level 2			OSI-420						
Time [h]	Nr. of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
0									
1	4	0.017	0.018	0.021	0.032	0.035	0.023	0.014	0.037
2	5	0.005	0.020	0.035	0.085	0.086	0.034	0.008	0.143
3	6	0.006	0.009	0.024	0.065	0.073	0.023	0.008	0.066
4	6	0.006	0.011	0.020	0.053	0.057	0.021	0.009	0.052
5	6	0.008	0.010	0.021	0.054	0.066	0.022	0.009	0.054
6	6	0.009	0.009	0.023	0.039	0.047	0.020	0.009	0.043
8	5	0.015	0.016	0.019	0.039	0.057	0.023	0.012	0.044
24	5	0.006	0.006	0.012	0.030	0.038	0.013	0.005	0.035
28	6	0.009	0.018	0.053	0.109	0.116	0.042	0.014	0.122
48	5	0.012	0.014	0.016	0.058	0.087	0.024	0.009	0.064
52	6	0.018	0.020	0.055	0.137	0.173	0.050	0.017	0.146
72	6	0.003	0.013	0.029	0.069	0.159	0.025	0.007	0.096
76	6	0.022	0.037	0.100	0.156	0.245	0.081	0.033	0.200
96	6	0.003	0.019	0.034	0.085	0.224	0.030	0.007	0.129
100	6	0.020	0.046	0.074	0.168	0.276	0.077	0.031	0.196
120	6	0.006	0.010	0.027	0.080	0.219	0.027	0.007	0.097
124	6	0.018	0.027	0.074	0.184	0.276	0.069	0.023	0.205
144	6	0.008	0.015	0.028	0.090	0.238	0.032	0.010	0.105
148	6	0.027	0.033	0.039	0.195	0.388	0.064	0.022	0.191
168	5	0.002	0.013	0.038	0.149	0.250	0.030	0.004	0.245
172	5	0.023	0.028	0.041	0.250	0.362	0.069	0.017	0.285

Ergebnisse

Tabelle 25: Deskriptive Statistik der Erlotinib Plasmakonzentrationen im Dose level 3

Dose level 3		ERLOTINIB							
Time [h]	Nr. of values	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
0									
1	7	0.357	0.236	0.089	0.138	0.575	66.19	-0.647	-1.328
2	7	0.548	0.425	0.161	0.154	0.941	77.68	1.302	1.831
3	7	0.521	0.361	0.136	0.187	0.854	69.30	1.660	2.631
4	7	0.516	0.288	0.109	0.249	0.782	55.91	0.866	-0.691
5	7	0.566	0.328	0.124	0.262	0.869	57.99	0.485	-1.481
6	7	0.593	0.333	0.126	0.286	0.901	56.08	0.454	-1.673
8	7	0.454	0.226	0.092	0.217	0.691	49.72	0.747	-0.734
24	7	0.202	0.131	0.050	0.081	0.324	64.98	0.604	0.169
28	7	0.693	0.240	0.091	0.471	0.915	34.69	0.155	-1.683
48	7	0.338	0.168	0.063	0.183	0.494	49.64	-1.393	1.726
52	7	0.902	0.280	0.106	0.643	1.161	31.05	0.392	-1.579
72	7	0.423	0.204	0.077	0.234	0.611	48.28	-1.169	1.105
76	7	0.929	0.344	0.130	0.611	1.248	37.07	-0.384	-1.982
96	7	0.519	0.274	0.104	0.265	0.772	52.86	0.305	1.225
100	7	1.068	0.317	0.120	0.775	1.361	29.65	1.586	2.839
120	7	0.608	0.150	0.057	0.469	0.746	24.64	0.243	-0.568
124	7	1.356	0.419	0.158	0.968	1.743	30.91	0.955	0.116
144	7	0.680	0.177	0.067	0.516	0.843	26.04	0.251	-1.713
148	7	1.556	0.792	0.299	0.823	2.288	50.90	1.869	3.686
168	7	0.658	0.277	0.105	0.402	0.914	42.11	-0.111	-0.819
172	7	1.610	0.909	0.343	0.770	2.450	56.43	1.523	3.501

Dose level 3		ERLOTINIB							
Time [h]	Nr. of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
0									
1	7	0.034	0.042	0.416	0.585	0.600	0.230	0.072	0.732
2	7	0.086	0.263	0.403	0.784	1.367	0.411	0.181	0.929
3	7	0.184	0.327	0.405	0.738	1.244	0.438	0.248	0.774
4	7	0.215	0.269	0.450	0.843	0.978	0.452	0.271	0.755
5	7	0.214	0.252	0.410	0.840	1.067	0.483	0.272	0.858
6	7	0.251	0.261	0.454	0.900	1.087	0.513	0.296	0.888
8	6	0.232	0.242	0.402	0.680	0.804	0.410	0.243	0.691
24	7	0.039	0.103	0.227	0.272	0.429	0.160	0.076	0.338
28	7	0.397	0.448	0.661	0.964	1.005	0.656	0.469	0.917
48	7	0.013	0.248	0.393	0.470	0.476	0.236	0.071	0.783
52	7	0.601	0.617	0.822	1.157	1.317	0.865	0.649	1.154
72	7	0.040	0.330	0.510	0.579	0.630	0.332	0.136	0.809
76	7	0.438	0.629	1.067	1.267	1.282	0.867	0.587	1.279
96	7	0.113	0.284	0.558	0.573	0.992	0.439	0.230	0.838
100	7	0.782	0.810	1.018	1.193	1.706	1.034	0.807	1.324
120	7	0.406	0.463	0.597	0.752	0.835	0.592	0.469	0.747
124	7	0.937	1.000	1.156	1.630	2.100	1.305	0.994	1.712
144	7	0.489	0.499	0.706	0.858	0.930	0.660	0.518	0.841
148	7	0.952	1.050	1.149	1.726	3.204	1.425	0.960	2.116
168	7	0.305	0.314	0.731	0.852	1.062	0.600	0.383	0.940
172	7	0.529	1.180	1.366	1.785	3.455	1.414	0.842	2.375

Ergebnisse

Tabelle 26: Deskriptive Statistik der OSI-420 Plasmakonzentrationen im Dose level 3

Dose level 3			OSI-420						
Time [h]	Nr. of values	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
0									
1	7	0.014	0.011	0.004	0.004	0.024	79.39	0.153	-0.395
2	7	0.027	0.020	0.008	0.008	0.046	75.45	0.715	-0.057
3	7	0.028	0.019	0.007	0.010	0.046	68.54	0.321	-2.219
4	7	0.031	0.020	0.008	0.012	0.049	64.42	0.288	-2.232
5	7	0.036	0.028	0.011	0.010	0.062	78.80	1.168	0.600
6	7	0.039	0.030	0.011	0.011	0.067	76.50	1.107	0.227
8	7	0.030	0.028	0.011	0.000	0.059	94.42	1.750	3.703
24	7	0.011	0.007	0.003	0.005	0.018	63.25	-0.295	-1.422
28	7	0.043	0.019	0.007	0.025	0.061	44.69	0.775	-0.474
48	7	0.020	0.012	0.005	0.007	0.033	60.95	0.703	0.463
52	7	0.066	0.040	0.015	0.029	0.103	60.89	0.242	-2.383
72	7	0.025	0.019	0.007	0.008	0.043	75.93	0.649	-0.995
76	7	0.064	0.031	0.012	0.035	0.092	48.61	-0.368	-0.526
96	7	0.035	0.027	0.010	0.010	0.060	77.23	1.188	1.609
100	7	0.073	0.037	0.014	0.039	0.107	50.78	1.103	2.183
120	7	0.047	0.029	0.011	0.020	0.073	61.46	0.226	-1.514
124	7	0.091	0.044	0.017	0.050	0.132	48.29	0.634	-1.252
144	7	0.050	0.027	0.010	0.025	0.075	54.40	-0.281	-1.963
148	7	0.128	0.130	0.049	0.007	0.248	102.14	2.274	5.504
168	7	0.055	0.036	0.014	0.021	0.088	66.22	-0.198	-1.539
172	7	0.126	0.107	0.040	0.028	0.225	84.35	1.408	1.905

Dose level 3			OSI-420						
Time [h]	Nr. of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
0									
1	7	0.000	0.001	0.015	0.021	0.031	0.007	0.001	0.034
2	7	0.001	0.014	0.020	0.047	0.061	0.017	0.005	0.061
3	7	0.008	0.011	0.022	0.050	0.053	0.022	0.011	0.046
4	7	0.008	0.013	0.021	0.050	0.057	0.025	0.013	0.049
5	7	0.010	0.015	0.022	0.056	0.088	0.028	0.013	0.057
6	7	0.011	0.017	0.023	0.064	0.093	0.031	0.015	0.062
8	7	0.002	0.013	0.022	0.045	0.083	0.019	0.005	0.066
24	7	0.001	0.004	0.010	0.017	0.020	0.008	0.003	0.021
28	7	0.022	0.028	0.035	0.058	0.076	0.040	0.026	0.060
48	7	0.005	0.012	0.017	0.031	0.040	0.017	0.008	0.036
52	7	0.018	0.036	0.042	0.108	0.114	0.054	0.028	0.104
72	7	0.004	0.007	0.021	0.048	0.054	0.018	0.008	0.044
76	7	0.014	0.039	0.063	0.090	0.104	0.055	0.029	0.102
96	7	0.004	0.017	0.026	0.049	0.086	0.025	0.010	0.062
100	7	0.026	0.053	0.071	0.088	0.143	0.065	0.040	0.106
120	7	0.012	0.018	0.051	0.079	0.086	0.038	0.019	0.075
124	7	0.048	0.052	0.090	0.141	0.158	0.082	0.053	0.129
144	7	0.015	0.019	0.059	0.076	0.082	0.042	0.022	0.080
148	7	0.031	0.053	0.091	0.137	0.413	0.093	0.044	0.197
168	7	0.007	0.012	0.061	0.093	0.099	0.039	0.015	0.101
172	7	0.016	0.060	0.102	0.196	0.333	0.090	0.037	0.221

Ergebnisse

Tabelle 27: Deskriptive Statistik der Erlotinib Plasmakonzentrationen im Dose level 4

Dose level 4		ERLOTINIB							
Time [h]	Nr. of values	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
0									
1	6	0.288	0.187	0.076	0.092	0.483	64.91	-0.291	-0.850
2	6	0.693	0.295	0.120	0.384	1.003	42.55	-0.789	0.606
3	6	0.692	0.499	0.204	0.168	1.216	72.11	1.637	3.301
4	6	0.704	0.663	0.271	0.009	1.399	94.10	1.610	3.261
5	6	0.776	0.663	0.271	0.081	1.472	85.36	1.777	3.828
6	6	0.797	0.746	0.305	0.014	1.580	93.65	1.983	4.448
8	6	0.687	0.597	0.244	0.060	1.314	86.91	1.634	3.322
24	5	0.446	0.451	0.202	-0.114	1.007	101.10	1.807	3.579
28	5	0.850	0.573	0.256	0.139	1.561	67.40	0.391	-0.841
48	5	0.301	0.330	0.148	-0.109	0.711	109.72	0.632	-2.429
52	5	0.882	0.652	0.292	0.072	1.691	73.99	0.475	-1.716
72	5	0.344	0.372	0.166	-0.118	0.806	108.16	0.634	-2.390
76	5	1.002	0.847	0.379	-0.050	2.054	84.54	0.420	-2.337
96	5	0.286	0.323	0.144	-0.115	0.686	112.90	0.925	-1.101
100	5	0.818	0.589	0.263	0.087	1.549	71.95	1.431	2.624
120	4	0.380	0.325	0.163	-0.138	0.898	85.58	0.022	-4.950
124	5	0.945	0.703	0.314	0.072	1.817	74.36	0.156	-2.374
144	5	0.270	0.285	0.128	-0.084	0.624	105.68	0.832	-1.916
148	5	0.942	0.449	0.201	0.385	1.500	47.65	0.378	-1.978
168	5	0.291	0.345	0.154	-0.137	0.719	118.60	0.685	-2.775
172	5	0.938	0.678	0.303	0.096	1.780	72.25	0.466	-3.079

Dose level 4		ERLOTINIB							
Time [h]	Nr. of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
0									
1	6	0.020	0.108	0.323	0.427	0.530	0.196	0.054	0.704
2	6	0.207	0.443	0.770	0.892	1.053	0.619	0.335	1.142
3	6	0.202	0.341	0.613	0.938	1.632	0.567	0.273	1.178
4	6	0.072	0.181	0.643	1.012	1.949	0.454	0.137	1.503
5	6	0.151	0.306	0.689	1.056	2.045	0.580	0.234	1.437
6	6	0.141	0.337	0.613	1.132	2.256	0.576	0.224	1.481
8	6	0.106	0.242	0.598	0.995	1.812	0.492	0.180	1.342
24	5	0.074	0.140	0.320	0.816	1.222	0.300	0.085	1.068
28	5	0.165	0.374	0.665	1.419	1.632	0.661	0.221	1.978
48	5	0.003	0.025	0.150	0.652	0.734	0.098	0.006	1.557
52	5	0.192	0.295	0.730	1.544	1.757	0.665	0.217	2.035
72	5	0.007	0.033	0.176	0.740	0.834	0.131	0.012	1.488
76	5	0.087	0.278	0.673	1.891	2.066	0.627	0.130	3.028
96	5	0.015	0.031	0.125	0.620	0.756	0.127	0.017	0.945
100	5	0.233	0.400	0.643	1.324	1.792	0.665	0.266	1.662
120	4	0.053	0.078	0.377	0.685	0.714	0.243	0.035	1.706
124	5	0.106	0.344	0.684	1.676	1.710	0.652	0.160	2.655
144	5	0.047	0.053	0.098	0.573	0.668	0.154	0.034	0.702
148	5	0.470	0.526	0.867	1.396	1.529	0.855	0.460	1.590
168	5	0.011	0.029	0.069	0.664	0.734	0.109	0.012	0.997
172	5	0.264	0.380	0.592	1.669	1.685	0.736	0.271	2.000

Ergebnisse

Tabelle 28: Deskriptive Statistik der OSI-420 Plasmakonzentrationen im Dose level 4

Dose level 4			OSI-420						
Time [h]	Nr. of values	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
0									
1	6	0.013	0.010	0.004	0.003	0.023	74.17	1.531	2.636
2	6	0.029	0.015	0.006	0.014	0.045	50.21	1.955	4.181
3	6	0.032	0.017	0.007	0.014	0.049	52.90	1.081	1.004
4	6	0.035	0.028	0.011	0.005	0.064	80.42	1.966	4.352
5	6	0.042	0.031	0.013	0.009	0.074	73.91	2.384	5.746
6	6	0.045	0.045	0.018	-0.003	0.092	101.25	2.312	5.523
8	6	0.046	0.034	0.014	0.011	0.082	73.61	2.141	4.767
24	6	0.045	0.045	0.018	-0.002	0.092	99.95	1.771	3.296
28	5	0.059	0.039	0.018	0.010	0.108	67.21	1.104	0.812
48	4	0.049	0.047	0.024	-0.026	0.124	95.29	1.420	2.440
52	5	0.076	0.079	0.035	-0.022	0.175	104.09	2.043	4.208
72	5	0.057	0.077	0.034	-0.038	0.153	134.45	2.054	4.275
76	5	0.107	0.142	0.064	-0.070	0.283	133.55	2.212	4.916
96	5	0.041	0.057	0.026	-0.030	0.112	138.94	1.996	4.071
100	5	0.073	0.046	0.021	0.016	0.131	63.42	1.585	2.693
120	5	0.042	0.050	0.022	-0.020	0.104	119.00	1.639	2.752
124	5	0.092	0.096	0.043	-0.028	0.211	104.70	1.878	3.752
144	5	0.036	0.042	0.019	-0.015	0.088	114.30	1.848	3.635
148	5	0.079	0.052	0.023	0.014	0.143	66.13	1.627	2.541
168	5	0.035	0.044	0.019	-0.019	0.089	124.59	1.732	3.077
172	5	0.085	0.088	0.039	-0.024	0.194	103.00	1.931	3.973

Dose level 4			OSI-420						
Time [h]	Nr. of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
0									
1	6	0.004	0.005	0.011	0.019	0.031	0.011	0.005	0.022
2	6	0.018	0.019	0.026	0.036	0.058	0.027	0.017	0.042
3	6	0.015	0.017	0.030	0.043	0.061	0.028	0.016	0.049
4	6	0.010	0.019	0.026	0.048	0.089	0.028	0.013	0.059
5	6	0.025	0.026	0.030	0.051	0.104	0.036	0.020	0.063
6	6	0.013	0.022	0.030	0.059	0.135	0.033	0.015	0.074
8	6	0.023	0.026	0.034	0.063	0.114	0.039	0.022	0.072
24	6	0.010	0.015	0.030	0.071	0.130	0.031	0.012	0.082
28	5	0.022	0.026	0.051	0.096	0.121	0.049	0.021	0.114
48	4	0.008	0.013	0.037	0.098	0.117	0.033	0.005	0.198
52	5	0.029	0.031	0.035	0.142	0.215	0.055	0.020	0.154
72	5	0.011	0.013	0.021	0.120	0.192	0.031	0.007	0.132
76	5	0.030	0.036	0.045	0.208	0.360	0.065	0.019	0.220
96	5	0.005	0.006	0.018	0.088	0.141	0.019	0.004	0.106
100	5	0.036	0.038	0.065	0.112	0.151	0.063	0.031	0.129
120	5	0.004	0.005	0.028	0.085	0.125	0.021	0.004	0.121
124	5	0.018	0.028	0.062	0.171	0.258	0.062	0.018	0.211
144	5	0.007	0.007	0.029	0.069	0.108	0.022	0.005	0.090
148	5	0.038	0.042	0.058	0.126	0.166	0.068	0.033	0.141
168	5	0.003	0.004	0.021	0.073	0.109	0.017	0.003	0.102
172	5	0.017	0.031	0.052	0.156	0.238	0.059	0.018	0.192

Ergebnisse

Tabelle 29: Deskriptive Statistik der Erlotinib Plasmakonzentrationen im Dose level 7

Dose level 7		ERLOTINIB							
Time [h]	Nr. of values	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
0									
1	2	0.171	0.101	0.071	-0.734	1.075	59.01		
2	3	0.378	0.159	0.092	-0.016	0.771	41.99	0.579	
3	3	0.481	0.200	0.115	-0.015	0.977	41.48	-1.666	
4	3	0.533	0.238	0.137	-0.058	1.122	44.60	-1.692	
5	3	0.532	0.220	0.127	-0.015	1.078	41.37	-0.989	
6	3	0.532	0.150	0.087	0.160	0.905	28.18	-0.691	
8	3	0.450	0.153	0.088	0.071	0.829	33.92	-0.688	
24	3	0.234	0.029	0.017	0.162	0.305	12.31	0.751	
28	3	0.966	0.676	0.390	-0.713	2.643	69.97	-1.687	
48	3	0.719	0.105	0.061	0.458	0.980	14.63	0.254	
52	3	1.453	0.591	0.341	-0.016	2.921	40.71	0.844	
72	3	0.645	0.124	0.071	0.338	0.953	19.18	1.237	
76	3	1.354	0.206	0.119	0.842	1.865	15.20	-1.088	
96	3	0.498	0.244	0.141	-0.109	1.105	49.03	-0.557	
100	3	1.109	0.590	0.340	-0.356	2.573	53.19	-0.218	
120	3	0.665	0.309	0.179	-0.103	1.433	46.49	1.363	
124	3	0.756	0.083	0.048	0.550	0.963	11.00	-0.473	
144	3	0.562	0.479	0.277	-0.627	1.752	85.15	1.709	
148	3	1.296	0.304	0.175	0.541	2.051	23.45	0.107	
168	3	0.748	0.474	0.274	-0.430	1.926	63.38	0.375	
172	3	1.634	0.338	0.195	0.796	2.473	20.66	0.902	

Dose level 7		ERLOTINIB							
Time [h]	Nr. of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
0									
1	2	0.099	0.099	0.171	0.242	0.242	0.155	0.001	43.890
2	3	0.230	0.230	0.357	0.545	0.545	0.355	0.122	1.036
3	3	0.252	0.252	0.578	0.615	0.615	0.447	0.130	1.542
4	3	0.259	0.259	0.652	0.686	0.686	0.488	0.125	1.905
5	3	0.291	0.291	0.583	0.721	0.721	0.496	0.152	1.617
6	3	0.372	0.372	0.556	0.669	0.669	0.517	0.245	1.090
8	3	0.287	0.287	0.474	0.589	0.589	0.431	0.172	1.079
24	3	0.208	0.208	0.229	0.265	0.265	0.233	0.172	0.315
28	3	0.188	0.188	1.303	1.406	1.406	0.701	0.041	11.930
48	3	0.617	0.617	0.713	0.827	0.827	0.714	0.496	1.027
52	3	0.927	0.927	1.337	2.093	2.093	1.374	0.499	3.784
72	3	0.545	0.545	0.608	0.784	0.784	0.638	0.401	1.014
76	3	1.126	1.126	1.407	1.527	1.527	1.343	0.908	1.986
96	3	0.240	0.240	0.529	0.726	0.726	0.452	0.110	1.861
100	3	0.505	0.505	1.137	1.683	1.683	0.989	0.215	4.545
120	3	0.423	0.423	0.559	1.013	1.013	0.621	0.205	1.882
124	3	0.669	0.669	0.765	0.835	0.835	0.753	0.571	0.994
144	3	0.260	0.260	0.312	1.115	1.115	0.449	0.063	3.216
148	3	0.996	0.996	1.289	1.603	1.603	1.272	0.703	2.300
168	3	0.295	0.295	0.708	1.241	1.241	0.638	0.106	3.852
172	3	1.338	1.338	1.564	2.002	2.002	1.612	0.973	2.671

Ergebnisse

Tabelle 30: Deskriptive Statistik der OSI-420 Plasmakonzentrationen im Dose level 7

Dose level 7				OSI-420					
Time [h]	Nr. of values	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
0									
1	2	0.004	0.002	0.001	-0.014	0.022	51.00		
2	3	0.011	0.003	0.002	0.002	0.019	31.46	-1.714	
3	3	0.015	0.007	0.004	-0.001	0.031	44.11	0.426	
4	3	0.021	0.008	0.004	0.002	0.040	36.81	-0.895	
5	3	0.022	0.006	0.004	0.006	0.038	29.31	-0.929	
6	3	0.028	0.007	0.004	0.012	0.045	23.54	-1.704	
8	3	0.022	0.004	0.002	0.012	0.032	17.97	-1.053	
24	3	0.009	0.001	0.001	0.005	0.012	16.52	1.609	
28	3	0.061	0.049	0.028	-0.060	0.182	80.20	-0.522	
48	3	0.048	0.024	0.014	-0.012	0.107	50.01	-1.588	
52	3	0.088	0.019	0.011	0.039	0.136	22.15	1.674	
72	3	0.038	0.016	0.009	-0.001	0.078	41.62	-1.416	
76	3	0.093	0.020	0.012	0.043	0.143	21.75	-1.270	
96	3	0.037	0.028	0.016	-0.032	0.107	74.71	0.146	
100	3	0.068	0.053	0.031	-0.064	0.200	77.65	1.290	
120	3	0.054	0.049	0.028	-0.068	0.177	90.88	1.425	
124	3	0.051	0.028	0.016	-0.020	0.121	56.02	1.527	
144	3	0.034	0.023	0.013	-0.022	0.090	65.74	1.492	
148	3	0.063	0.017	0.010	0.021	0.105	26.89	-0.955	
168	3	0.049	0.035	0.020	-0.038	0.136	71.80	-1.729	
172	3	0.117	0.076	0.044	-0.071	0.305	64.67	1.727	

Dose level 7				OSI-420					
Time [h]	Nr. of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
0									
1	2	0.003	0.003	0.004	0.005	0.005	0.004	0.000	0.446
2	3	0.007	0.007	0.013	0.013	0.013	0.010	0.004	0.025
3	3	0.009	0.009	0.014	0.022	0.022	0.014	0.004	0.044
4	3	0.012	0.012	0.022	0.027	0.027	0.020	0.007	0.055
5	3	0.015	0.015	0.023	0.027	0.027	0.021	0.010	0.046
6	3	0.021	0.021	0.032	0.033	0.033	0.028	0.015	0.053
8	3	0.018	0.018	0.023	0.025	0.025	0.022	0.014	0.034
24	3	0.008	0.008	0.008	0.010	0.010	0.008	0.006	0.013
28	3	0.009	0.009	0.067	0.107	0.107	0.041	0.002	0.992
48	3	0.020	0.020	0.058	0.064	0.064	0.042	0.009	0.206
52	3	0.075	0.075	0.078	0.110	0.110	0.086	0.051	0.146
72	3	0.020	0.020	0.044	0.051	0.051	0.036	0.011	0.122
76	3	0.070	0.070	0.099	0.109	0.109	0.091	0.051	0.162
96	3	0.010	0.010	0.036	0.066	0.066	0.029	0.003	0.319
100	3	0.026	0.026	0.051	0.128	0.128	0.055	0.008	0.407
120	3	0.017	0.017	0.036	0.110	0.110	0.040	0.004	0.431
124	3	0.030	0.030	0.039	0.083	0.083	0.046	0.012	0.172
144	3	0.018	0.018	0.026	0.060	0.060	0.030	0.006	0.144
148	3	0.044	0.044	0.067	0.077	0.077	0.061	0.030	0.125
168	3	0.008	0.008	0.068	0.070	0.070	0.034	0.002	0.705
172	3	0.071	0.071	0.075	0.204	0.204	0.103	0.024	0.449

Ergebnisse

Tabelle 31: Deskriptive Statistik der Erlotinib Plasmakonzentrationen im Dose level 8

Dose level 8		ERLOTINIB							
Time [h]	Nr. of values	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
0									
1	3	0.636	0.453	0.261	-0.489	1.761	71.18	-1.728	
2	3	1.516	1.011	0.584	-0.995	4.027	66.67	1.129	
3	3	1.148	0.070	0.040	0.975	1.321	6.07	-1.717	
4	3	1.215	0.274	0.158	0.534	1.895	22.55	1.558	
5	3	1.192	0.402	0.232	0.194	2.191	33.71	1.715	
6	3	1.009	0.145	0.083	0.650	1.368	14.33	1.503	
8	3	1.004	0.265	0.153	0.346	1.663	26.39	1.560	
24	3	0.520	0.236	0.136	-0.065	1.106	45.31	-1.539	
28	3	2.055	1.133	0.654	-0.759	4.869	55.13	1.707	
48	3	0.736	0.371	0.214	-0.186	1.658	50.44	-1.662	
52	3	2.634	0.994	0.574	0.164	5.104	37.75	-1.681	
72	3	1.117	0.653	0.377	-0.504	2.738	58.44	-1.693	
76	3	2.245	0.537	0.310	0.912	3.578	23.91	1.724	
96	3	1.343	0.799	0.461	-0.642	3.327	59.50	-0.755	
100	3	3.524	1.452	0.838	-0.083	7.132	41.20	1.016	
120	3	1.777	1.007	0.581	-0.725	4.278	56.67	-1.711	
124	3	2.943	1.719	0.992	-1.326	7.213	58.40	-1.104	
144	3	1.667	0.805	0.465	-0.332	3.666	48.28	0.018	
148	3	3.439	0.428	0.247	2.375	4.502	12.45	-1.284	
168	3	1.815	0.810	0.468	-0.197	3.826	44.62	-1.022	
172	3	3.393	1.772	1.023	-1.008	7.795	52.21	-1.585	

Dose level 8		ERLOTINIB							
Time [h]	Nr. of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
0									
1	3	0.113	0.113	0.888	0.907	0.907	0.450	0.023	8.752
2	3	0.670	0.670	1.243	2.636	2.636	1.300	0.237	7.138
3	3	1.067	1.067	1.185	1.191	1.191	1.146	0.983	1.337
4	3	1.017	1.017	1.100	1.528	1.528	1.196	0.699	2.044
5	3	0.942	0.942	0.979	1.656	1.656	1.152	0.526	2.520
6	3	0.902	0.902	0.952	1.174	1.174	1.003	0.710	1.416
8	3	0.814	0.814	0.893	1.307	1.307	0.983	0.527	1.835
24	3	0.252	0.252	0.617	0.692	0.692	0.475	0.120	1.884
28	3	1.337	1.337	1.466	3.361	3.361	1.875	0.531	6.616
48	3	0.309	0.309	0.914	0.984	0.984	0.653	0.131	3.267
52	3	1.489	1.489	3.126	3.286	3.286	2.483	0.826	7.465
72	3	0.365	0.365	1.446	1.539	1.539	0.933	0.124	7.038
76	3	1.918	1.918	1.952	2.864	2.864	2.205	1.256	3.872
96	3	0.484	0.484	1.481	2.063	2.063	1.139	0.172	7.525
100	3	2.278	2.278	3.177	5.119	5.119	3.333	1.213	9.162
120	3	0.616	0.616	2.305	2.410	2.410	1.507	0.220	10.340
124	3	1.043	1.043	3.397	4.390	4.390	2.496	0.372	16.750
144	3	0.864	0.864	1.664	2.473	2.473	1.526	0.408	5.713
148	3	2.959	2.959	3.574	3.782	3.782	3.420	2.485	4.707
168	3	0.925	0.925	2.010	2.509	2.509	1.671	0.455	6.140
172	3	1.367	1.367	4.163	4.650	4.650	2.980	0.554	16.030

Ergebnisse

Tabelle 32: Deskriptive Statistik der OSI-420 Plasmakonzentrationen im Dose level 8

Dose level 8				OSI-420					
Time [h]	Nr. of values	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
0									
1	3	0.031	0.035	0.020	-0.055	0.118	111.28	1.312	
2	3	0.086	0.047	0.027	-0.032	0.203	55.20	-0.202	
3	3	0.080	0.009	0.005	0.057	0.104	11.75	0.962	
4	3	0.089	0.009	0.005	0.068	0.111	9.65	-0.853	
5	3	0.090	0.017	0.010	0.049	0.131	18.44	1.708	
6	3	0.076	0.005	0.003	0.063	0.088	6.84	1.723	
8	3	0.073	0.014	0.008	0.038	0.107	18.97	1.646	
24	3	0.038	0.013	0.008	0.006	0.071	34.27	-1.324	
28	3	0.153	0.071	0.041	-0.023	0.329	46.20	1.630	
48	3	0.056	0.026	0.015	-0.009	0.121	46.35	-1.432	
52	3	0.184	0.041	0.024	0.081	0.287	22.55	-1.569	
72	3	0.105	0.067	0.038	-0.061	0.270	63.69	-1.712	
76	3	0.181	0.055	0.032	0.045	0.316	30.26	1.105	
96	3	0.124	0.076	0.044	-0.065	0.313	61.49	-1.296	
100	3	0.299	0.102	0.059	0.045	0.553	34.22	1.074	
120	3	0.171	0.097	0.056	-0.069	0.410	56.61	-1.498	
124	3	0.251	0.143	0.083	-0.105	0.606	57.16	-1.449	
144	3	0.169	0.094	0.054	-0.065	0.402	55.72	0.723	
148	3	0.298	0.045	0.026	0.186	0.409	15.04	1.622	
168	3	0.200	0.101	0.058	-0.051	0.451	50.53	-0.414	
172	3	0.325	0.180	0.104	-0.122	0.773	55.39	-1.660	

Dose level 8				OSI-420					
Time [h]	Nr. of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
0									
1	3	0.004	0.004	0.020	0.071	0.071	0.017	0.000	0.707
2	3	0.037	0.037	0.088	0.132	0.132	0.076	0.015	0.374
3	3	0.072	0.072	0.078	0.091	0.091	0.080	0.060	0.107
4	3	0.080	0.080	0.091	0.097	0.097	0.089	0.070	0.113
5	3	0.079	0.079	0.081	0.109	0.109	0.089	0.057	0.138
6	3	0.072	0.072	0.073	0.082	0.082	0.075	0.064	0.089
8	3	0.063	0.063	0.066	0.089	0.089	0.072	0.046	0.113
24	3	0.024	0.024	0.043	0.049	0.049	0.037	0.014	0.096
28	3	0.104	0.104	0.121	0.234	0.234	0.143	0.049	0.418
48	3	0.027	0.027	0.066	0.076	0.076	0.051	0.013	0.210
52	3	0.137	0.137	0.202	0.214	0.214	0.181	0.099	0.330
72	3	0.028	0.028	0.140	0.146	0.146	0.083	0.008	0.868
76	3	0.135	0.135	0.166	0.241	0.241	0.175	0.084	0.365
96	3	0.038	0.038	0.148	0.185	0.185	0.102	0.012	0.841
100	3	0.212	0.212	0.273	0.412	0.412	0.288	0.125	0.661
120	3	0.061	0.061	0.209	0.242	0.242	0.145	0.022	0.958
124	3	0.088	0.088	0.304	0.359	0.359	0.213	0.032	1.430
144	3	0.083	0.083	0.153	0.269	0.269	0.151	0.035	0.648
148	3	0.267	0.267	0.277	0.349	0.349	0.296	0.206	0.424
168	3	0.094	0.094	0.209	0.296	0.296	0.180	0.042	0.771
172	3	0.118	0.118	0.412	0.446	0.446	0.279	0.044	1.775

4.4.3 Pharmakokinetische Berechnungen

4.4.3.1 Rohdaten der pharmakokinetischen Berechnungen

Die folgenden Tabellen enthalten die Rohdaten von pharmakokinetischen Berechnungen der Non-Kompartment-Analyse (NCA). Die enthaltenen Ergebnisse sind für beide Metaboliten nach dem Dose level geordnet. Die Berechnungen wurden mit der Software PhoenixWinNonlin® 5.0. durchgeführt. Um möglichst genaue Ergebnisse zu ermitteln, wurden alle Berechnungen mit verschiedenen Wichtungen und Kalkulationsmethoden durchgeführt und anschließend miteinander verglichen.

Dabei konnte die Regressionsanpassung mit geringster Streuung bei der Wichtung -2 und Kalkulationsmethode Linear/Log Trapezoidal am besten bewertet werden.

Ergebnisse

Tabelle 33: Ergebnisse der NCA für Erlotinib und OSI-420 im Dose level 1

Dose level 1 ERLOTINIB								
Parameter	Units	Pat.1	Pat.2	Pat.3	Pat.4	Pat.5	Pat.6	Pat.7
Rsqr		0.997	0.989	0.501	0.999	0.888	0.711	0.434
Rsqr_adjusted		0.997	0.985	0.001	0.999	0.860	0.566	0.151
No_points_lambda_z	n	6	5	3	4	6	4	4
Lambda_z	1/h	0.094	0.078	0.012	0.084	0.026	0.015	0.107
Lambda_z_lower	h	3	4	6	5	3	5	2
Lambda_z_upper	h	24	24	24	24	24	24	5
HL_Lambda_z	h	7.40	8.87	58.60	8.27	26.68	47.02	6.50
Tmax	h	1	2	1	3	1	8	3
Cmax	ug/ml	1.502	3.701	2.271	0.987	1.728	0.242	0.286
Cmax_D	ug/ml/mg	0.015	0.037	0.023	0.010	0.017	0.002	0.003
Tlast	h	24	24	24	24	24	24	24
Clast	ug/ml	0.082	0.491	1.128	0.136	0.634	0.158	0.244
AUClast	h*ug/ml	7.923	36.375	31.268	9.194	22.189	4.437	5.650
AUCall	h*ug/ml	7.923	36.375	31.268	9.194	22.189	4.437	5.650
AUCINF_obs	h*ug/ml	8.802	42.651	126.612	10.815	46.573	15.181	7.939
AUCINF_D_obs	h*ug/ml/mg	0.088	0.427	1.266	0.108	0.466	0.152	0.079
AUC_%Extrap_obs	%	9.99	14.72	75.30	14.98	52.36	70.77	28.83
Vz_F_obs	l	121.26	29.99	66.77	110.37	82.63	446.82	118.10
Cl_F_obs	l/h	11.36	2.34	0.79	9.25	2.15	6.59	12.60
AUCINF_pred	h*ug/ml	8.801	42.665	125.672	10.814	46.600	15.282	5.893
AUC_%Extrap_pred	%	9.98	14.74	75.12	14.98	52.39	70.97	4.12
Vz_F_pred	l	121.27	29.98	67.27	110.37	82.59	443.86	159.10
Cl_F_pred	l/h	11.36	2.34	0.80	9.25	2.15	6.54	16.97
AUMClast	h*h*ug/ml	58.188	329.092	346.223	85.050	241.307	55.235	68.967
MRTlast	h	7.34	9.05	11.07	9.25	10.88	12.45	12.21
MRTINF_obs	h	10.07	13.13	84.47	13.25	37.90	68.63	18.31
MRTINF_pred	h	10.07	13.14	84.29	13.25	37.91	68.78	13.08

Dose level 1 OSI-420								
Parameter	Units	Pat.1	Pat.2	Pat.3	Pat.4	Pat.5	Pat.6	Pat.7
Rsqr		0.996	0.992	0.972	1.000	1.000	1.000	0.162
Rsqr_adjusted		0.994	0.989	0.959	0.999	1.000	1.000	-0.257
No_points_lambda_z	n	5	5	4	4	2	2	4
Lambda_z	1/h	0.090	0.092	0.127	0.121	0.013	0.027	0.077
Lambda_z_lower	h	4	4	2	5	8	8	3
Lambda_z_upper	h	24	24	5	24	24	24	6
HL_Lambda_z	h	7.69	7.53	5.46	5.75	54.71	25.35	9.03
Tmax	h	1	2	6	3	8	8	3
Cmax	ug/ml	0.113	0.178	0.185	0.049	0.109	0.020	0.014
Tlast	h	24	24	24	24	24	24	24
Clast	ug/ml	0.005	0.019	0.177	0.004	0.089	0.013	0.010
AUClast	h*ug/ml	0.541	1.669	3.644	0.450	2.277	0.331	0.237
AUCall	h*ug/ml	0.541	1.669	3.644	0.450	2.277	0.331	0.237
AUCINF_obs	h*ug/ml	0.596	1.876	5.038	0.481	9.294	0.802	0.367
AUC_%Extrap_obs	%	9.23	11.02	27.67	6.49	75.50	58.65	35.61
MRTlast	h	6.48	8.88	12.60	8.01	12.25	13.26	12.31
MRTINF_obs	h	9.12	11.74	17.94	9.58	80.71	41.01	21.11
MRTINF_pred	h	9.11	11.74	13.04	9.58	80.71	41.01	14.89

Ergebnisse

Tabelle 34: Ergebnisse der NCA für Erlotinib und OSI-420 im Dose level 2

Dose level 2 ERLOTINIB							
Parameters	Units	Pat.8	Pat.9	Pat.10	Pat.11	Pat.12	Pat.13
Rs _q		0.702	0.932	0.987	0.978	0.987	0.981
Rs _q _adjusted		0.404	0.898	0.983	0.970	0.982	0.972
No_points_lambda_z	n	3	4	5	5	5	4
Lambda_z	1/h	0.019	0.022	0.047	0.051	0.057	0.050
Lambda_z_lower	h	6	5	4	4	4	5
Lambda_z_upper	h	24	24	24	24	24	24
HL_Lambda_z	h	36.47	32.04	14.69	13.60	12.09	13.86
T _{max}	h	8	2	2	2	6	2
C _{max}	ug/ml	0.713	1.823	0.462	1.648	0.301	0.754
C _{max} _D	ug/ml/mg	0.007	0.018	0.005	0.016	0.003	0.008
T _{last}	h	24	24	24	24	24	24
C _{last}	ug/ml	0.423	0.652	0.149	0.321	0.091	0.204
AUC _{last}	h*ug/ml	12.050	20.238	6.271	14.729	3.954	9.136
AUC _{call}	h*ug/ml	12.050	20.238	6.271	14.729	3.954	9.136
AUCINF_obs	h*ug/ml	34.311	50.391	9.425	21.017	5.537	13.218
AUCINF_D_obs	h*ug/ml/mg	0.343	0.504	0.094	0.210	0.055	0.132
AUC_%Extrap_obs	%	64.88	59.84	33.47	29.92	28.59	30.88
V _z _F_obs	l	153.37	91.74	224.92	93.34	314.99	151.24
Cl_F_obs	l/h	2.91	1.98	10.61	4.76	18.06	7.57
AUCINF_pred	h*ug/ml	34.49	50.37	9.42	20.98	5.54	13.22
AUC_%Extrap_pred	%	65.07	59.82	33.40	29.80	28.62	30.88
V _z _F_pred	l	152.55	91.78	225.13	93.50	314.88	151.25
Cl_F_pred	l/h	2.90	1.99	10.62	4.77	18.06	7.57
AUMC _{last}	h ² *ug/ml	152.693	227.477	62.979	139.714	42.869	90.519
MRT _{last}	h	12.67	11.24	10.04	9.49	10.84	9.91
MRTINF_obs	h	54.16	46.54	21.81	19.70	19.59	20.43
MRTINF_pred	h	54.28	46.53	21.79	19.65	19.60	20.43

Dose level 2 OSI-420							
Parameter	Units	Pat.8	Pat.9	Pat.10	Pat.11	Pat.12	Pat.13
Rs _q			0.748	0.999	0.857		0.987
Rs _q _adjusted			0.686	0.999	0.810		0.984
No_points_lambda_z	n	0	6	5	5	0	6
Lambda_z	1/h		0.020	0.055	0.052		0.069
Lambda_z_lower	h		3	4	4		3
Lambda_z_upper	h		24	24	24		24
HL_Lambda_z	h		34.93	12.71	13.22		10.03
T _{max}	h	24	2	2	2	4	2
C _{max}	ug/ml	0.022	0.084	0.035	0.086	0.013	0.035
T _{last}	h	24	24	24	24	6	24
C _{last}	ug/ml	0.022	0.038	0.006	0.012	0.009	0.006
AUC _{last}	h*ug/ml	0.384	1.152	0.320	0.636	0.043	0.359
AUC _{call}	h*ug/ml	0.384	1.152	0.320	0.636	0.052	0.359
AUCINF_obs	h*ug/ml		3.053	0.437	0.867		0.448
AUC_%Extrap_obs	%		62.25	26.71	26.58		19.80
MRT _{last}	h	14.94	11.54	9.40	8.46	4.01	9.23
MRTINF_obs	h		50.67	18.19	17.66		15.02
MRTINF_pred	h		50.68	18.19	17.57		15.02

Ergebnisse

Tabelle 35: Ergebnisse der NCA für Erlotinib und OSI-420 im Dose level 3

Dose level 3 ERLOTINIB								
Parameters	Units	Pat.14	Pat.15	Pat.17	Pat.18	Pat.19	Pat.20	Pat.21
Rs _q		0.979	0.954	0.999	0.991	0.998	0.997	0.995
Rs _q _adjusted		0.972	0.932	0.998	0.988	0.997	0.995	0.993
No_points_lambda_z	n	5	4	4	5	3	3	6
Lambda_z	1/h	0.044	0.024	0.171	0.030	0.067	0.049	0.050
Lambda_z_lower	h	4	5	5	4	5	6	3
Lambda_z_upper	h	24	24	24	24	24	24	24
HL_Lambda_z	h	15.64	29.33	4.06	22.85	10.33	14.11	13.87
T _{max}	h	2	6	6	2	4	2	1
C _{max}	ug/ml	1.367	0.454	0.900	0.588	0.843	0.343	0.486
C _{max} _D	ug/ml/mg	0.014	0.005	0.009	0.006	0.008	0.003	0.005
T _{last}	h	24	24	24	24	24	24	24
C _{last}	ug/ml	0.429	0.272	0.039	0.238	0.227	0.107	0.103
AUC _{last}	h*ug/ml	17.217	7.608	7.438	8.469	12.135	4.576	4.900
AUC _{all}	h*ug/ml	17.217	7.608	7.438	8.469	12.135	4.576	4.900
AUCINF_obs	h*ug/ml	26.900	19.102	7.666	16.322	15.521	6.762	6.971
AUCINF_D_obs	h*ug/ml/mg	0.269	0.191	0.077	0.163	0.155	0.068	0.070
AUC_%Extrap_obs	%	36.00	60.17	2.97	48.11	21.82	32.33	29.70
V _z _F_obs	l	83.90	221.50	76.49	201.93	96.06	301.10	287.13
Cl_F_obs	l/h	3.72	5.23	13.04	6.13	6.44	14.79	14.35
AUCINF_pred	h*ug/ml	26.8817	19.1253	7.6658	16.3336	15.5215	6.7639	6.9701
AUC_%Extrap_pred	%	35.95	60.22	2.97	48.15	21.82	32.35	29.69
V _z _F_pred	l	83.96	221.24	76.49	201.78	96.06	301.02	287.15
Cl_F_pred	l/h	3.72	5.23	13.04	6.12	6.44	14.78	14.35
AUMC _{last}	h*h*ug/ml	177.479	94.123	64.665	90.640	121.498	47.536	46.859
MRT _{last}	h	10.31	12.37	8.69	10.70	10.01	10.39	9.56
MRTINF_obs	h	23.36	44.83	9.32	32.96	16.32	21.37	19.79
MRTINF_pred	h	23.35	44.86	9.32	32.97	16.32	21.38	19.79

Dose level 3 OSI-420								
Parameter	Units	Pat.14	Pat.15	Pat.17	Pat.18	Pat.19	Pat.20	Pat.21
Rs _q		0.977	1.000	0.996	0.970	0.993	0.983	0.885
Rs _q _adjusted		0.969	1.000	0.994	0.963	0.987	0.966	0.770
No_points_lambda_z		5	2	4	6	3	3	3
Lambda_z	1/h	0.049	0.016	0.178	0.036	0.068	0.033	0.054
Lambda_z_lower	h	4	8	5	3	5	6	6
Lambda_z_upper	h	24	24	24	24	24	24	24
HL_Lambda_z	h	14.23	43.79	3.90	19.44	10.22	20.81	12.75
T _{max}	h	2	8	6	1	6	2	2
C _{max}	ug/ml	0.061	0.025	0.093	0.031	0.064	0.020	0.014
T _{last}	h	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
C _{last}	ug/ml	0.017	0.020	0.004	0.010	0.017	0.010	0.001
AUC _{last}	h*ug/ml	0.700	0.471	0.832	0.376	0.455	0.338	0.092
AUC _{all}	h*ug/ml	0.700	0.471	0.832	0.376	0.455	0.338	0.092
AUCINF_obs	h*ug/ml	1.044	1.715	0.853	0.654	0.703	0.635	0.111
AUC_%Extrap_obs	%	32.91	72.55	2.50	42.49	35.25	46.72	16.54
MRT _{last}	h	10.10	13.26	8.90	10.27	10.04	11.28	6.72
MRTINF_obs	h	21.44	66.88	9.41	28.02	20.15	31.25	12.62
MRTINF_pred	h	21.40	66.88	9.41	28.00	20.16	31.27	12.61

Ergebnisse

Tabelle 36: Ergebnisse der NCA für Erlotinib und OSI-420 im Dose level 4

Dose level 4 ERLOTINIB							
Parameters	Units	Pat.22	Pat.23	Pat.24	Pat.27	Pat.28	Pat.29
Rsq		0.996	0.896	0.946	0.996	0.964	1.000
Rsq_adjusted		0.994	0.844	0.927	0.995	0.946	1.000
No_points_lambda_z	n	5	4	5	4	4	5
Lambda_z	1/h	0.084	0.027	0.139	0.045	0.028	0.062
Lambda_z_lower	h	3	5	3	5	5	4
Lambda_z_upper	h	24	24	8	24	24	24
HL_Lambda_z	h	8.22	26.12	4.99	15.51	24.45	11.26
Tmax	h	2	8	4	2	6	2
Cmax	ug/ml	0.708	0.722	0.217	0.838	2.256	0.831
Cmax_D	ug/ml/mg	0.007	0.007	0.002	0.008	0.023	0.008
Tlast	h	24	24	8	24	24	24
Clast	ug/ml	0.074	0.409	0.106	0.320	1.222	0.207
AUClast	h*ug/ml	5.086	13.200	1.229	12.631	35.839	10.427
AUCall	h*ug/ml	5.086	13.200	1.229	12.631	35.839	10.427
AUCINF_obs	h*ug/ml	5.963	28.631	1.994	19.792	78.940	13.785
AUCINF_D_obs	h*ug/ml/mg	0.060	0.286	0.020	0.198	0.789	0.138
AUC_%Extrap_obs	%	14.70	53.90	38.36	36.18	54.60	24.36
Vz_F_obs	l	198.90	131.63	360.82	113.09	44.69	117.81
Cl_F_obs	l/h	16.77	3.49	50.14	5.05	1.27	7.25
AUCINF_pred	h*ug/ml	5.964	28.693	1.993	19.790	78.834	13.786
AUC_%Extrap_pred	%	14.71	54.00	38.31	36.18	54.54	24.36
Vz_F_pred	l	198.87	131.34	361.08	113.10	44.75	117.80
Cl_F_pred	l/h	16.77	3.49	50.18	5.05	1.27	7.25
AUMClast	h*ug/ml	46.337	154.610	4.920	134.126	430.840	103.462
MRTlast	h	9.11	11.71	4.00	10.62	12.02	9.92
MRTINF_obs	h	13.04	38.65	8.30	23.56	37.82	17.31
MRTINF_pred	h	13.05	38.70	8.29	23.56	37.79	17.31

Dose level 4 OSI-420							
Parameter	Units	Pat.22	Pat.23	Pat.24	Pat.27	Pat.28	Pat.29
Rsq		0.998		0.900	0.992		
Rsq_adjusted		0.996		0.799	0.988		
No_points_lambda_z		3	0	3	4	0	0
Lambda_z	1/h	0.036		0.548	0.051		
Lambda_z_lower	h	6		4	5		
Lambda_z_upper	h	24		6	24		
HL_Lambda_z	h	19.17		1.27	13.59		
Tmax	h	2	24	24	6	6	8
Cmax	ug/ml	0.058	0.052	0.043	0.028	0.135	0.027
Tlast	h	24	24	24	24	24	24
Clast	ug/ml	0.017	0.052	0.043	0.010	0.130	0.017
AUClast	h*ug/ml	0.587	1.006	0.863	0.412	2.548	0.498
AUCall	h*ug/ml	0.587	1.006	0.863	0.412	2.548	0.498
AUCINF_obs	h*ug/ml	1.061		0.941	0.614		
AUC_%Extrap_obs	%	44.72		8.31	32.83		
MRTlast	h	11.18	13.93	13.38	11.02	13.63	12.09
MRTINF_obs	h	29.28		14.41	21.72		
MRTINF_pred	h	29.27		13.38			

Ergebnisse

Tabelle 37: Ergebnisse der NCA für Erlotinib und OSI-420 im Dose level 7

Dose level 7 ERLOTINIB				
Parameters	Units	Pat.30	Pat.31	Pat.32
Rs _q		0.830	0.999	0.998
Rs _q _adjusted		0.661	0.998	0.997
No_points_lambda_z	n	3	4	5
Lambda_z	1/h	0.020	0.053	0.050
Lambda_z_lower	h	6	5	4
Lambda_z_upper	h	24	24	24
HL_Lambda_z	h	34.70	12.97	13.78
T _{max}	h	6	4	5
C _{max}	ug/ml	0.372	0.652	0.721
C _{max} _D	ug/ml/mg	0.002	0.004	0.005
T _{last}	h	24	24	24
C _{last}	ug/ml	0.229	0.208	0.265
AUC _{last}	h*ug/ml	6.080	8.638	10.889
AUC _{all}	h*ug/ml	6.080	8.638	10.889
AUCINF_obs	h*ug/ml	17.538	12.527	16.153
AUCINF_D_obs	h*ug/ml/mg	0.117	0.084	0.108
AUC_%Extrap_obs	%	65.33	31.04	32.59
V _z _F_obs	l	428.13	224.01	184.63
Cl_F_obs	l/h	8.55	11.97	9.29
AUCINF_pred	h*ug/ml	17.467	12.524	16.156
AUC_%Extrap_pred	%	65.19	31.03	32.60
V _z _F_pred	l	429.88	224.06	184.60
Cl_F_pred	l/h	8.59	11.98	9.28
AUMC _{last}	h ² *ug/ml	73.966	93.834	117.286
MRT _{last}	h	12.17	10.86	10.77
MRTINF_obs	h	52.60	20.75	21.56
MRTINF_pred	h	52.51	20.74	21.57

Dose level 7 OSI-420				
Parameter	Units	Pat.30	Pat.31	Pat.32
Rs _q		0.991	0.993	0.998
Rs _q _adjusted		0.983	0.986	0.997
No_points_lambda_z		3	3	3
Lambda_z	1/h	0.037	0.071	0.078
Lambda_z_lower	h	6	6	6
Lambda_z_upper	h	24	24	24
HL_Lambda_z	h	18.93	9.83	8.92
T _{max}	h	6	6	6
C _{max}	ug/ml	0.021	0.032	0.033
T _{last}	h	24	24	24
C _{last}	ug/ml	0.010	0.008	0.008
AUC _{last}	h*ug/ml	0.319	0.362	0.400
AUC _{all}	h*ug/ml	0.319	0.362	0.400
AUCINF_obs	h*ug/ml	0.597	0.474	0.497
AUC_%Extrap_obs	%	46.58	23.69	19.58
MRT _{last}	h	11.96	11.12	10.56
MRTINF_obs	h	30.29	17.53	15.71
MRTINF_pred	h	52.51	20.74	21.57

Ergebnisse

Tabelle 38: Ergebnisse der NCA für Erlotinib und OSI-420 im Dose level 8

Dose level 8 ERLOTINIB				
Parameters	Units	Pat.33	Pat.34	Pat.35
Rs _q		0.999	0.981	0.948
Rs _q _adjusted		0.999	0.975	0.931
No_points_lambda_z	n	6	5	5
Lambda_z	1/h	0.070	0.025	0.037
Lambda_z_lower	h	3	4	4
Lambda_z_upper	h	24	24	24
HL_Lambda_z	h	9.84	27.45	18.52
T _{max}	h	2	3	2
C _{max}	ug/ml	1.243	1.185	2.636
C _{max} _D	ug/ml/mg	0.008	0.008	0.018
T _{last}	h	24	24	24
C _{last}	ug/ml	0.252	0.617	0.692
AUC _{last}	h*ug/ml	14.999	18.312	26.321
AUC _{all}	h*ug/ml	14.999	18.312	26.321
AUCINF_obs	h*ug/ml	18.569	42.764	44.813
AUCINF_D_obs	h*ug/ml/mg	0.124	0.285	0.299
AUC_%Extrap_obs	%	19.23	57.18	41.27
V _z _F_obs	l	114.67	138.92	89.45
Cl_F_obs	l/h	8.08	3.51	3.35
AUCINF_pred	h*ug/ml	18.572	42.667	44.787
AUC_%Extrap_pred	%	19.24	57.08	41.23
V _z _F_pred	l	114.65	139.24	89.51
Cl_F_pred	l/h	8.08	3.52	3.35
AUMC _{last}	h ² *ug/ml	140.935	215.359	279.488
MRT _{last}	h	9.40	11.76	10.62
MRTINF_obs	h	14.93	41.40	27.17
MRTINF_pred	h	14.94	41.35	27.15

Dose level 8 OSI-420				
Parameter	Units	Pat.33	Pat.34	Pat.35
Rs _q		0.999	0.971	0.970
Rs _q _adjusted		0.999	0.956	0.955
No_points_lambda_z		4	4	4
Lambda_z	1/h	0.063	0.023	0.042
Lambda_z_lower	h	5	5	5
Lambda_z_upper	h	24	24	24
HL_Lambda_z	h	11.00	30.69	16.34
T _{max}	h	4	4	2
C _{max}	ug/ml	0.091	0.080	0.132
T _{last}	h	24	24	24
C _{last}	ug/ml	0.024	0.049	0.043
AUC _{last}	h*ug/ml	1.237	1.367	1.642
AUC _{all}	h*ug/ml	1.237	1.367	1.642
AUCINF_obs	h*ug/ml	1.611	3.526	2.648
AUC_%Extrap_obs	%	23.23	61.23	37.98
MRT _{last}	h	9.64	12.04	10.95
MRTINF_obs	h	16.66	46.48	24.86
MRTINF_pred	h	14.94	41.35	27.15

4.4.3.2 Deskriptive Statistik der pharmakokinetischen Berechnungen

Die Daten der deskriptiven Statistik von pharmakokinetischen Berechnungen sind in folgenden Tabellen dargestellt. Diese sind für beide Metaboliten, Erlotinib und OSI-420, nach dem Dose level geordnet. Wie die anderen statistischen Berechnungen, wurden auch diese mit der Software GraphPad Prisma® 6.0. durchgeführt.

Ergebnisse

Tabelle 39: Deskriptive Statistik der NCA für Erlotinib im Dose level 1

Dose level 1 ERLOTINIB									
Parameters	Units	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Rsqr		0.788	0.243	0.092	0.564	1.013	30.76	-0.676	-1.581
Rsqr_adjusted		0.651	0.423	0.160	0.260	1.043	65.01	-0.833	-1.269
No_points_lambda_z	n	4.571	1.134	0.429	3.523	5.620	24.80	0.235	-1.227
Lambda_z	1/h	0.059	0.040	0.015	0.022	0.097	67.95	-0.226	-2.355
Lambda_z_lower	h	4.00	1.41	0.53	2.69	5.31	35.36	0.00	-1.20
Lambda_z_upper	h	21.29	7.18	2.71	14.64	27.93	33.74	-2.65	7.00
HL_Lambda_z	h	23.33	21.56	8.15	3.39	43.27	92.40	0.98	-0.86
Tmax	h	2.71	2.50	0.94	0.40	5.02	92.02	1.98	4.28
Cmax	ug/ml	1.531	1.211	0.458	0.411	2.651	79.13	0.840	0.610
Cmax_D	ug/ml/mg	0.015	0.012	0.005	0.004	0.027	79.13	0.840	0.610
Tlast	h	24.0	0.0	0.0	24.0	24.0	0.00		
Clast	ug/ml	0.410	0.375	0.142	0.063	0.758	91.45	1.343	1.409
AUClast	h*ug/ml	16.720	13.140	4.965	4.571	28.870	78.57	0.671	-1.608
AUCall	h*ug/ml	16.720	13.140	4.965	4.571	28.870	78.57	0.671	-1.608
AUCINF_obs	h*ug/ml	36.940	42.730	16.150	-2.580	76.460	115.68	1.936	3.936
AUCINF_D_obs	h*ug/ml/mg	0.369	0.427	0.162	-0.026	0.765	115.68	1.936	3.936
AUC_%Extrap_obs	%	38.14	27.73	10.48	12.49	63.78	72.70	0.44	-2.00
Vz_F_obs	l	139.419	139.403	52.690	10.491	268.346	99.99	2.337	5.860
Cl_F_obs	l/h	6.439	4.781	1.807	2.017	10.860	74.25	0.100	-2.073
AUCINF_pred	h*ug/ml	36.530	42.630	16.110	-2.897	75.960	116.70	1.906	3.819
AUC_%Extrap_pred	%	34.61	30.54	11.54	6.37	62.86	88.23	0.50	-2.14
Vz_F_pred	l	144.919	138.108	52.200	17.189	272.648	95.30	2.164	5.136
Cl_F_pred	l/h	7.058	5.879	2.222	1.621	12.495	83.29	0.683	-0.467
AUMClast	h*h*ug/ml	169.200	132.000	49.890	47.070	291.200	78.04	0.566	-2.118
MRTlast	h	10.32	1.85	0.70	8.61	12.03	17.95	-0.47	-0.80
MRTINF_obs	h	35.11	30.10	11.38	7.27	62.95	85.75	1.00	-0.78
MRTINF_pred	h	34.36	30.63	11.58	6.03	62.69	89.15	0.99	-0.85

Dose level 1 ERLOTINIB									
Parameters	Units	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
Rsqr		0.434	0.501	0.888	0.997	0.999	0.751	0.544	1.038
Rsqr_adjusted		0.001	0.151	0.860	0.997	0.999	0.268	0.028	2.520
No_points_lambda_z		3.00	4.00	4.00	6.00	6.00	4.45	3.52	5.62
Lambda_z	1/h	0.012	0.015	0.078	0.094	0.107	0.044	0.018	0.104
Lambda_z_lower	h	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	3.77	2.64	5.38
Lambda_z_upper	h	5.00	24.00	24.00	24.00	24.00	19.18	11.09	33.19
HL_Lambda_z	h	6.50	7.40	8.87	47.02	58.60	15.92	6.68	37.97
Tmax	h	1.00	1.00	2.00	3.00	8.00	2.03	0.98	4.20
Cmax	ug/ml	0.242	0.286	1.502	2.271	3.701	1.058	0.407	2.753
Cmax_D	ug/ml/mg	0.002	0.003	0.015	0.023	0.037	0.011	0.004	0.028
Tlast	h	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
Clast	ug/ml	0.082	0.136	0.244	0.634	1.128	0.2847	0.120	0.6782
AUClast	h*ug/ml	4.437	5.650	9.194	31.270	36.370	12.44	5.677	27.26
AUCall	h*ug/ml	4.437	5.650	9.194	31.270	36.370	12.44	5.677	27.26
AUCINF_obs	h*ug/ml	7.939	8.802	15.180	46.570	126.600	22.46	8.527	59.17
AUCINF_D_obs	h*ug/ml/mg	0.079	0.088	0.152	0.466	1.266	0.2246	0.085	0.5917
AUC_%Extrap_obs	%	9.99	14.72	28.83	70.77	75.30	29.11	13.57	62.46
Vz_F_obs	l	29.992	66.769	110.366	121.256	446.819	102.25	48.225	216.797
Cl_F_obs	l/h	0.790	2.147	6.587	11.361	12.596	4.452	1.69	11.727
AUCINF_pred	h*ug/ml	5.893	8.801	15.280	46.600	125.700	21.53	7.79	59.49
AUC_%Extrap_pred	%	4.12	9.98	14.98	70.97	75.12	22.05	7.91	61.47
Vz_F_pred	l	29.983	67.268	110.372	159.095	443.857	106.698	49.678	229.166
Cl_F_pred	l/h	0.796	2.146	6.544	11.362	16.969	4.646	1.681	12.837
AUMClast	h*h*ug/ml	55.240	58.190	85.050	329.100	346.200	126.5	58.56	273.2
MRTlast	h	7.34	9.05	10.88	12.21	12.45	10.17	8.54	12.11
MRTINF_obs	h	10.07	13.13	18.31	68.63	84.47	25.52	11.54	56.41
MRTINF_pred	h	10.07	13.08	13.25	68.78	84.29	24.32	10.70	55.31

Ergebnisse

Tabelle 40: Deskriptive Statistik der NCA für OSI-420 im Dose level 1

Dose level 1 OSI-420									
Parameter	Units	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Rs _q		0.874	0.314	0.119	0.584	1.165	35.96	-2.64	6.978
Rs _q _adjusted		0.812	0.472	0.178	0.376	1.248	58.1	-2.64	6.978
No_points_lambda_z		3.714	1.254	0.474	2.555	4.874	33.75	-0.6817	-1.099
Lambda_z	1/h	0.078	0.044	0.016	0.038	0.118	55.81	-0.5979	-1.003
Lambda_z_lower	h	4.86	2.34	0.88	2.69	7.02	48.18	0.57	-1.13
Lambda_z_upper	h	18.71	9.03	3.41	10.36	27.07	48.26	-1.23	-0.81
HL_Lambda_z	h	16.50	18.21	6.88	-0.34	33.34	110.35	2.01	3.86
T _{max}	h	4.43	2.88	1.09	1.77	7.09	65.00	0.34	-1.91
C _{max}	ug/ml	0.095	0.070	0.027	0.030	0.161	73.78	0.1516	-1.765
T _{last}	h	24.00	0.00	0.00	24.00	24.00	0.00		
C _{last}	ug/ml	0.045	0.065	0.025	-0.015	0.106	144.39	1.793	2.655
AUC _{last}	h*ug/ml	1.307	1.288	0.487	0.116	2.498	98.54	1.145	0.337
AUC _{all}	h*ug/ml	1.307	1.288	0.487	0.116	2.498	98.54	1.145	0.337
AUCIN _{F_obs}	h*ug/ml	2.636	3.366	1.272	-0.477	5.750	127.70	1.665	2.141
AUC_%Extrap_obs	%	32.02	26.60	10.05	7.43	56.62	83.05	0.78	-0.77
MRT _{last}	h	10.54	2.69	1.02	8.05	13.03	25.52	-0.58	-1.72
MRTIN _{F_obs}	h	27.32	25.99	9.82	3.28	51.35	95.15	1.84	3.23
MRTIN _{F_pred}	h	25.73	26.67	10.08	1.06	50.39	103.66	1.91	3.29

Dose level 1 OSI-420									
Parameter	Units	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
Rs _q		0.162	0.972	0.996	1.000	1.000	0.766	0.406	1.445
Rs _q _adjusted		-0.257	0.959	0.994	1.000	1.000			
No_points_lambda_z		2.000	2.000	4.000	5.000	5.000	3.497	2.428	5.038
Lambda_z	1/h	0.013	0.027	0.090	0.121	0.127	0.062	0.028	0.137
Lambda_z_lower	h	2.00	3.00	4.00	8.00	8.00	4.38	2.75	6.97
Lambda_z_upper	h	5.00	6.00	24.00	24.00	24.00	15.74	8.06	30.71
HL_Lambda_z	h	5.46	5.75	7.69	25.35	54.71	11.25	5.05	25.03
T _{max}	h	1.00	2.00	3.00	8.00	8.00	3.54	1.73	7.23
C _{max}	ug/ml	0.014	0.020	0.109	0.178	0.185	0.066	0.025	0.173
T _{last}	h	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00
C _{last}	ug/ml	0.004	0.005	0.013	0.089	0.177	0.018	0.005	0.069
AUC _{last}	h*ug/ml	0.237	0.331	0.541	2.277	3.644	0.8268	0.3117	2.193
AUC _{all}	h*ug/ml	0.237	0.331	0.541	2.277	3.644	0.8268	0.3117	2.193
AUCIN _{F_obs}	h*ug/ml	0.367	0.481	0.802	5.038	9.294	1.331	0.4219	4.201
AUC_%Extrap_obs	%	6.49	9.23	27.67	58.65	75.50	22.46	9.27	54.38
MRT _{last}	h	6.48	8.01	12.25	12.60	13.26	10.21	7.89	13.22
MRTIN _{F_obs}	h	9.12	9.58	17.94	41.01	80.71	20.01	9.48	42.26
MRTIN _{F_pred}	h	9.11	9.58	13.04	41.01	80.71	18.19	8.46	39.12

Ergebnisse

Tabelle 41: Deskriptive Statistik der NCA für Erlotinib im Dose level 2

Dose level 2 ERLOTINIB									
Parameters	Units	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Rsqr		0.928	0.1125	0.04593	0.8099	1.046	12.12	-2.278	5.261
Rsqr_adjusted		0.869	0.230	0.094	0.628	1.109	26.43	-2.350	5.582
No_points_lambda_z		4.333	0.817	0.333	3.476	5.190	18.84	-0.857	-0.300
Lambda_z	1/h	0.041	0.016	0.007	0.024	0.058	39.98	-0.794	-1.749
Lambda_z_lower	h	4.67	0.82	0.33	3.81	5.52	17.50	0.86	-0.30
Lambda_z_upper	h	24.00	0.00	0.00	24.00	24.00	0.00		
HL_Lambda_z	h	20.46	10.81	4.42	9.11	31.81	52.86	1.01	-1.44
Tmax	h	3.67	2.66	1.09	0.88	6.46	72.50	1.21	-0.46
Cmax	ug/ml	0.950	0.633	0.258	0.286	1.614	66.62	0.702	-1.645
Cmax_D	ug/ml/mg	0.010	0.006	0.003	0.003	0.016	66.62	0.702	-1.645
Tlast	h	24.00	0.00	0.00	24.00	24.00	0.00		
Clast	ug/ml	0.307	0.208	0.085	0.089	0.524	67.67	0.935	0.309
AUClast	h*ug/ml	11.060	5.930	2.421	4.840	17.290	53.60	0.498	-0.383
AUCall	h*ug/ml	11.060	5.930	2.421	4.840	17.290	53.60	0.498	-0.383
AUCINF_obs	h*ug/ml	22.320	17.110	6.986	4.358	40.280	76.68	0.972	-0.082
AUCINF_D_obs	h*ug/ml/mg	0.223	0.171	0.070	0.044	0.403	76.68	0.972	-0.082
AUC_%Extrap_obs	%	41.26	16.5	6.735	23.95	58.57	39.98	0.9687	-1.639
Vz_F_obs	l	171.599	85.618	34.953	81.749	261.450	49.89	1.002	0.384
Cl_F_obs	l/h	7.649	6.001	2.450	1.351	13.947	78.45	1.170	1.002
AUCINF_pred	h*ug/ml	22.34	17.13	6.995	4.355	40.32	76.71	0.9646	-0.1262
AUC_%Extrap_pred	%	41.26	16.57	6.76	23.88	58.65	40.15	0.97	-1.62
Vz_F_pred	l	171.515	85.606	34.949	81.676	261.353	49.91	1.006	0.377
Cl_F_pred	l/h	7.649	6.001	2.450	1.351	13.947	78.46	1.167	0.989
AUMClast	h*h*ug/ml	119.400	67.940	27.730	48.080	190.700	56.91	0.629	-0.235
MRTlast	h	10.70	1.16	0.47	9.48	11.92	10.85	1.01	0.69
MRTINF_obs	h	30.37	15.68	6.402	13.91	46.83	51.63	1.059	-1.27
MRTINF_pred	h	30.38	15.72	6.419	13.88	46.88	51.76	1.062	-1.253

Dose level 2 ERLOTINIB									
Parameters	Units	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
Rsqr		0.702	0.875	0.980	0.987	0.987	0.921	0.800	1.062
Rsqr_adjusted		0.405	0.775	0.971	0.983	0.983	0.832	0.573	1.207
No_points_lambda_z		3.00	3.75	4.50	5.00	5.00	4.26	3.44	5.28
Lambda_z	1/h	0.019	0.021	0.049	0.053	0.057	0.038	0.023	0.063
Lambda_z_lower	h	4.00	4.00	4.50	5.25	6.00	4.61	3.86	5.51
Lambda_z_upper	h	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00
HL_Lambda_z	h	12.09	13.22	14.28	33.15	36.47	18.42	11.08	30.65
Tmax	h	2.00	2.00	2.00	6.50	8.00	3.03	1.53	5.97
Cmax	ug/ml	0.301	0.422	0.734	1.692	1.823	0.780	0.373	1.631
Cmax_D	ug/ml/mg	0.003	0.004	0.007	0.017	0.018	0.008	0.004	0.016
Tlast	h	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
Clast	ug/ml	0.091	0.134	0.262	0.480	0.652	0.250	0.117	0.532
AUClast	h*ug/ml	3.954	5.692	10.590	16.110	20.240	9.662	5.182	18.020
AUCall	h*ug/ml	3.954	5.692	10.590	16.110	20.240	9.662	5.182	18.020
AUCINF_obs	h*ug/ml	5.537	8.453	17.120	38.330	50.390	17.110	7.210	40.590
AUCINF_D_obs	h*ug/ml/mg	0.055	0.085	0.171	0.383	0.504	0.171	0.072	0.406
AUC_%Extrap_obs	%	28.59	29.59	32.17	61.10	64.88	38.84	26.32	57.31
Vz_F_obs	l	91.743	92.938	152.304	247.437	314.987	155.379	93.426	258.413
Cl_F_obs	l/h	1.984	2.682	6.162	12.473	18.062	5.846	2.464	13.870
AUCINF_pred	h*ug/ml	5.538	8.447	17.100	38.460	50.370	17.110	7.207	40.640
AUC_%Extrap_pred	%	28.62	29.5	32.14	61.13	65.07	38.82	26.27	57.36
Vz_F_pred	l	91.779	93.069	151.902	247.565	314.880	155.313	93.424	258.201
Cl_F_pred	l/h	1.985	2.671	6.166	12.479	18.056	5.843	2.461	13.875
AUMClast	h*h*ug/ml	42.870	57.950	115.100	171.400	227.500	102.900	53.840	196.600
MRTlast	h	9.49	9.80	10.44	11.60	12.67	10.65	9.53	11.89
MRTINF_obs	h	19.59	19.67	21.12	48.44	54.16	27.51	16.80	45.05
MRTINF_pred	h	19.60	19.64	21.11	48.47	54.28	27.51	16.78	45.09

Ergebnisse

Tabelle 42: Deskriptive Statistik der NCA für OSI-420 im Dose level 2

Dose level 2 OSI-420									
Parameter	Units	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Rs _q		0.898	0.119	0.059	0.71	1.09	13.21	-0.669	-2.197
Rs _q _adjusted		0.870	0.150	0.075	0.63	1.11	17.21	-0.553	-2.819
No_points_lambda_z		3.667	2.875	1.174	0.65	6.68	78.41	-0.864	-1.875
Lambda_z	1/h	0.049	0.021	0.010	0.02	0.08	42.46	-1.212	2.300
Lambda_z_lower	h	3.50	0.58	0.29	2.58	4.42	16.50	0.00	-6.00
Lambda_z_upper	h	24.00	0.00	0.00	24.00	24.00	0.00		
HL_Lambda_z	h	17.72	11.56	5.779	-0.67	36.11	65.23	1.91	3.733
T _{max}	h	6.00	8.85	3.62	-3.29	15.29	147.57	2.41	5.82
C _{max}	ug/ml	0.046	0.032	0.013	0.01	0.08	68.57	0.658	-1.795
T _{last}	h	21.00	7.35	3.00	13.29	28.71	34.99	-2.45	6.00
C _{last}	ug/ml	0.015	0.012	0.005	0.00	0.03	79.94	1.488	1.664
AUC _{last}	h*ug/ml	0.483	0.379	0.155	0.09	0.88	78.46	1.174	1.932
AUC _{all}	h*ug/ml	0.484	0.377	0.154	0.09	0.88	77.82	1.203	1.965
AUCIN _{F_obs}	h*ug/ml	1.201	1.251	0.625	-0.79	3.19	104.12	1.854	3.442
AUC_%Extrap_obs	%	33.83	19.22	9.61	3.25	64.41	56.80	1.83	3.52
MRT _{last}	h	9.60	3.61	1.47	5.81	13.38	37.56	-0.10	1.23
MRTIN _{F_obs}	h	25.39	16.91	8.46	-1.53	52.30	66.62	1.96	3.87
MRTIN _{F_pred}	h	25.37	16.93	8.46	-1.57	52.30	66.73	1.96	3.88

Dose level 2 OSI-420									
Parameters	Units	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
Rs _q		0.748	0.776	0.922	0.996	0.999	0.892	0.718	1.107
Rs _q _adjusted		0.686	0.717	0.897	0.995	0.999	0.859	0.647	1.142
No_points_lambda_z		0	0	5	6	6			
Lambda_z	1/h	0.020	0.028	0.053	0.065	0.069	0.045	0.018	0.107
Lambda_z_lower	h	3.00	3.00	3.50	4.00	4.00	3.46	2.66	4.51
Lambda_z_upper	h	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00
HL_Lambda_z	h	10.03	10.70	12.96	29.50	34.93	15.57	6.47	37.49
T _{max}	h	2.00	2.00	2.00	9.00	24.00	3.40	1.19	9.67
C _{max}	ug/ml	0.013	0.020	0.035	0.085	0.086	0.037	0.017	0.081
T _{last}	h	6.00	19.50	24.00	24.00	24.00	19.05	10.52	34.50
C _{last}	ug/ml	0.006	0.006	0.010	0.026	0.038	0.012	0.006	0.026
AUC _{last}	h*ug/ml	0.043	0.251	0.371	0.765	1.152	0.334	0.104	1.072
AUC _{all}	h*ug/ml	0.052	0.253	0.371	0.765	1.152	0.345	0.115	1.030
AUCIN _{F_obs}	h*ug/ml	0.437	0.440	0.657	2.506	3.053	0.848	0.199	3.613
AUC_%Extrap_obs	%	19.8	21.49	26.64	53.37	62.25	30.58	13.93	67.12
MRT _{last}	h	4.01	7.35	9.32	12.39	14.94	8.93	5.62	14.21
MRTIN _{F_obs}	h	15.02	15.68	17.93	42.55	50.67	22.24	9.19	53.81
MRTIN _{F_pred}	h	15.02	15.66	17.88	42.56	50.68	22.21	9.17	53.81

Ergebnisse

Tabelle 43: Deskriptive Statistik der NCA für Erlotinib im Dose level 3

Dose level 3 ERLOTINIB									
Parameters	Units	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Rsqr		0.988	0.016	0.006	0.973	1.003	1.64	-1.843	3.200
Rsqr_adjusted		0.982	0.024	0.009	0.960	1.004	2.44	-2.015	4.027
No_points_lambda_z		4.286	1.113	0.421	3.257	5.315	25.96	0.249	-0.944
Lambda_z	1/h	0.062	0.050	0.019	0.016	0.108	80.21	2.214	5.297
Lambda_z_lower	h	4.57	0.98	0.37	3.67	5.47	21.35	-0.28	0.04
Lambda_z_upper	h	24.00	0.00	0.00	24.00	24.00	0.00	0.00	0.00
HL_Lambda_z	h	15.74	8.23	3.11	8.13	23.36	52.30	0.46	0.29
Tmax	h	3.29	2.06	0.78	1.38	5.19	62.65	0.59	-1.65
Cmax	ug/ml	0.712	0.354	0.134	0.385	1.039	49.69	1.107	0.911
Cmax_D	ug/ml/mg	0.007	0.004	0.001	0.004	0.010	49.69	1.107	0.911
Tlast	h	24.00	0.00	0.00	24.00	24.00	0.00	0.00	0.00
Clast	ug/ml	0.202	0.131	0.050	0.081	0.324	64.98	0.604	0.169
AUClast	h*ug/ml	8.906	4.441	1.678	4.799	13.010	49.86	1.217	1.195
AUCall	h*ug/ml	8.906	4.441	1.678	4.799	13.010	49.86	1.217	1.195
AUCINF_obs	h*ug/ml	14.180	7.548	2.853	7.197	21.160	53.24	0.615	-0.465
AUCINF_D_obs	h*ug/ml/mg	0.142	0.075	0.029	0.072	0.212	53.24	0.615	-0.465
AUC_%Extrap_obs	%	33.01	18.32	6.93	16.07	49.96	55.49	-0.19	0.51
Vz_F_obs	l	181.159	96.029	36.296	92.347	269.972	53.01	0.081	-2.119
Cl_F_obs	l/h	9.100	4.748	1.794	4.709	13.491	52.17	0.286	-2.427
AUCINF_pred	h*ug/ml	14.180	7.546	2.852	7.201	21.160	53.21	0.610	-0.481
AUC_%Extrap_pred	%	33.02	18.34	6.93	16.06	49.98	55.53	-0.19	0.51
Vz_F_pred	l	181.100	95.984	36.279	92.329	269.871	53.00	0.083	-2.117
Cl_F_pred	l/h	9.099	4.748	1.795	4.707	13.490	52.18	0.286	-2.429
AUMClast	h*h*ug/ml	91.830	46.450	17.560	48.870	134.800	50.58	1.063	0.924
MRTlast	h	10.29	1.13	0.43	9.25	11.34	10.99	0.74	1.90
MRTINF_obs	h	23.99	11.64	4.40	13.22	34.76	48.53	0.90	0.82
MRTINF_pred	h	24.00	11.65	4.41	13.22	34.78	48.56	0.90	0.82

Dose level 3 ERLOTINIB									
Parameters	Units	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
Rsqr		0.954	0.979	0.995	0.998	0.999	0.988	0.973	1.003
Rsqr_adjusted		0.932	0.972	0.993	0.997	0.998	0.982	0.960	1.005
No_points_lambda_z		3.00	3.00	4.00	5.00	6.00	4.16	3.26	5.31
Lambda_z	1/h	0.024	0.030	0.049	0.067	0.171	0.051	0.028	0.092
Lambda_z_lower	h	3.00	4.00	5.00	5.00	6.00	4.48	3.63	5.52
Lambda_z_upper	h	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00
HL_Lambda_z	h	4.07	10.33	14.11	22.85	29.33	13.60	7.57	24.46
Tmax	h	1.00	2.00	2.00	6.00	6.00	2.74	1.48	5.08
Cmax	ug/ml	0.343	0.454	0.588	0.900	1.367	0.645	0.415	1.001
Cmax_D	ug/ml/mg	0.003	0.005	0.006	0.009	0.014	0.006	0.004	0.010
Tlast	h	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00
Clast	ug/ml	0.039	0.103	0.227	0.272	0.429	0.160	0.076	0.338
AUClast	h*ug/ml	4.576	4.900	7.608	12.130	17.220	8.078	5.232	12.470
AUCall	h*ug/ml	4.576	4.900	7.608	12.130	17.220	8.078	5.232	12.470
AUCINF_obs	h*ug/ml	6.762	6.971	15.520	19.100	26.900	12.480	7.472	20.830
AUCINF_D_obs	h*ug/ml/mg	0.068	0.070	0.155	0.191	0.269	0.125	0.075	0.208
AUC_%Extrap_obs	%	2.97	21.82	32.33	48.11	60.17	25.22	10.01	63.51
Vz_F_obs	l	76.495	83.902	201.931	287.129	301.098	157.311	90.767	272.639
Cl_F_obs	l/h	3.717	5.235	6.443	14.346	14.788	8.016	4.801	13.383
AUCINF_pred	h*ug/ml	6.764	6.97	15.52	19.13	26.88	12.48	7.474	20.83
AUC_%Extrap_pred	%	2.97	21.82	32.35	48.15	60.22	25.22	10.01	63.53
Vz_F_pred	l	76.495	83.959	201.784	287.152	301.018	157.278	90.774	272.503
Cl_F_pred	l/h	3.720	5.229	6.443	14.347	14.784	8.014	4.800	13.380
AUMClast	h*h*ug/ml	46.860	47.540	90.640	121.500	177.500	82.720	52.530	130.300
MRTlast	h	8.69	9.56	10.31	10.70	12.37	10.24	9.27	11.32
MRTINF_obs	h	9.32	16.32	21.37	32.96	44.83	21.64	13.61	34.42
MRTINF_pred	h	9.32	16.32	21.38	32.97	44.86	21.64	13.60	34.42

Ergebnisse

Tabelle 44: Deskriptive Statistik der NCA für OSI-420 im Dose level 3

Dose level 3 OSI-420									
Parameters	Units	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Rs _q		0.972	0.040	0.015	0.94	1.01	4.10	-2.266	5.46
Rs _q _adjusted		0.950	0.081	0.030	0.88	1.02	8.48	-2.471	6.309
No_points_lambda_z		3.71	1.38	0.52	2.44	4.99	37.16	0.71	-0.33
Lambda_z	1/h	0.062	0.054	0.020	0.01	0.11	86.73	2.124	5.002
Lambda_z_lower	h	5.29	1.60	0.61	3.80	6.77	30.34	0.37	0.59
Lambda_z_upper	h	24.00	0.00	0.00	24.00	24.00	0.00		
HL_Lambda_z	h	17.88	12.75	4.82	6.08	29.67	71.34	1.58	3.30
T _{max}	h	3.86	2.73	1.03	1.33	6.39	70.89	0.55	-1.73
C _{max}	ug/ml	0.044	0.029	0.011	0.02	0.07	66.22	0.763	-0.619
T _{last}	h	24.00	0.00	0.00	24.00	24.00	0.00		
C _{last}	ug/ml	0.011	0.007	0.003	0.00	0.02	63.25	-0.295	-1.422
AUC _{last}	h*ug/ml	0.466	0.243	0.092	0.24	0.69	52.01	0.106	0.095
AUC _{call}	h*ug/ml	0.466	0.243	0.092	0.24	0.69	52.01	0.106	0.095
AUCIN _{F_obs}	h*ug/ml	0.816	0.488	0.185	0.36	1.27	59.81	0.749	2.022
AUC_%Extrap_obs	%	35.56	22.37	8.46	14.88	56.25	62.90	0.19	0.59
MRT _{last}	h	10.08	2.01	0.76	8.22	11.94	19.95	-0.16	1.27
MRTIN _{F_obs}	h	27.11	19.16	7.24	9.39	44.83	70.68	1.79	3.76
MRTIN _{F_pred}	h	27.10	19.17	7.24	9.38	44.83	70.71	1.79	3.76

Dose level 3 OSI-420									
Parameters	Units	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
Rs _q		0.885	0.970	0.983	0.996	1.000	0.971	0.934	1.010
Rs _q _adjusted		0.770	0.963	0.969	0.994	1.000	0.947	0.869	1.031
No_points_lambda_z		2.00	3.00	3.00	5.00	6.00	3.50	2.49	4.93
Lambda_z	1/h	0.016	0.033	0.049	0.068	0.178	0.048	0.024	0.096
Lambda_z_lower	h	3.00	4.00	5.00	6.00	8.00	5.07	3.79	6.79
Lambda_z_upper	h	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00
HL_Lambda_z	h	3.90	10.22	14.23	20.81	43.79	14.40	7.25	28.59
T _{max}	h	1.00	2.00	2.00	6.00	8.00	3.02	1.47	6.20
C _{max}	ug/ml	0.014	0.020	0.031	0.064	0.093	0.036	0.019	0.069
T _{last}	h	24	24	24	24	24	24	24	24
C _{last}	ug/ml	0.001	0.004	0.010	0.017	0.020	0.008	0.003	0.021
AUC _{last}	h*ug/ml	0.092	0.338	0.455	0.700	0.832	0.394	0.203	0.763
AUC _{call}	h*ug/ml	0.092	0.338	0.455	0.700	0.832	0.394	0.203	0.763
AUCIN _{F_obs}	h*ug/ml	0.111	0.635	0.703	1.044	1.715	0.651	0.295	1.434
AUC_%Extrap_obs	%	2.50	16.54	35.25	46.72	72.55	25.45	9.07	71.41
MRT _{last}	h	6.72	8.90	10.10	11.28	13.26	9.90	8.15	12.02
MRTIN _{F_obs}	h	9.42	12.62	21.44	31.25	66.88	22.59	12.51	40.80
MRTIN _{F_pred}	h	9.42	12.61	21.40	31.27	66.88	22.59	12.51	40.80

Ergebnisse

Tabelle 45: Deskriptive Statistik der NCA für Erlotinib im Dose level 4

Dose level 4 ERLOTINIB									
Parameters	Units	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Rsqr		0.966	0.041	0.017	0.924	1.009	4.21	-1.180	0.758
Rsqr_adjusted		0.951	0.060	0.025	0.888	1.014	6.35	-1.311	1.385
No_points_lambda_z		4.500	0.548	0.224	3.925	5.075	12.17	0	-3.333
Lambda_z	1/h	0.064	0.043	0.017	0.019	0.109	66.54	1.249	1.251
Lambda_z_lower	h	4.17	0.98	0.40	3.14	5.20	23.60	-0.46	-2.39
Lambda_z_upper	h	21.33	6.53	2.67	14.48	28.19	30.62	-2.45	6.00
HL_Lambda_z	h	15.09	8.64	3.53	6.02	24.16	57.27	0.35	-1.82
Tmax	h	4.00	2.53	1.03	1.35	6.66	63.25	0.89	-0.78
Cmax	ug/ml	0.929	0.689	0.281	0.205	1.652	74.23	1.790	4.167
Cmax_D	ug/ml/mg	0.009	0.007	0.003	0.002	0.017	74.23	1.790	4.167
Tlast	h	21.33	6.53	2.67	14.48	28.19	30.62	-2.45	6.00
Clast	ug/ml	0.390	0.427	0.174	-0.058	0.838	109.54	1.988	4.225
AUClast	h*ug/ml	13.070	12.080	4.931	0.392	25.750	92.43	1.637	3.370
AUCall	h*ug/ml	13.070	12.080	4.931	0.392	25.750	92.43	1.637	3.370
AUCINF_obs	h*ug/ml	24.850	28.170	11.500	-4.710	54.410	113.35	1.854	3.730
AUCINF_D_obs	h*ug/ml/mg	0.249	0.282	0.115	-0.047	0.544	113.35	1.854	3.730
AUC_%Extrap_obs	%	37.02	15.84	6.47	20.39	53.64	42.79	-0.22	-1.24
Vz_F_obs	l	161.157	109.467	44.690	46.278	276.035	67.93	1.421	2.451
Cl_F_obs	l/h	13.997	18.505	7.555	-5.423	33.416	132.21	2.036	4.222
AUCINF_pred	h*ug/ml	24.840	28.130	11.480	-4.677	54.360	113.23	1.851	3.715
AUC_%Extrap_pred	%	37.02	15.84	6.47	20.39	53.65	42.80	-0.21	-1.25
Vz_F_pred	l	161.159	109.563	44.729	46.180	276.138	67.98	1.425	2.459
Cl_F_pred	l/h	14.001	18.519	7.561	-5.434	33.436	132.27	2.037	4.225
AUMClast	h*h*ug/ml	145.700	150.300	61.370	-12.050	303.500	103.17	1.707	3.485
MRTlast	h	9.57	2.93	1.20	6.49	12.64	30.68	-1.74	3.35
MRTINF_obs	h	23.11	12.75	5.20	9.74	36.49	55.16	0.36	-1.89
MRTINF_pred	h	23.12	12.75	5.21	9.73	36.50	55.18	0.36	-1.88

Dose level 4 ERLOTINIB									
Parameters	Units	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
Rsqr		0.896	0.933	0.980	0.997	1.000	0.966	0.923	1.010
Rsqr_adjusted		0.844	0.907	0.970	0.996	1.000	0.949	0.886	1.017
No_points_lambda_z		4.00	4.00	4.50	5.00	5.00	4.47	3.93	5.08
Lambda_z	1/h	0.0265	0.0279	0.0531	0.0980	0.1390	0.0538	0.0274	0.1056
Lambda_z_lower	h	3.00	3.00	4.50	5.00	5.00	4.06	3.12	5.28
Lambda_z_upper	h	8.00	20.00	24.00	24.00	24.00	19.98	12.48	32.00
HL_Lambda_z	h	4.99	7.41	13.39	24.87	26.12	12.88	6.56	25.29
Tmax	h	2.00	2.00	3.00	6.50	8.00	3.40	1.77	6.52
Cmax	ug/ml	0.217	0.585	0.777	1.192	2.256	0.748	0.342	1.634
Cmax_D	ug/ml/mg	0.0022	0.0059	0.0078	0.0119	0.0226	0.0075	0.0034	0.0163
Tlast	h	8.00	20.00	24.00	24.00	24.00	19.98	12.48	32.00
Clast	ug/ml	0.074	0.098	0.263	0.613	1.222	0.253	0.088	0.727
AUClast	h*ug/ml	1.229	4.122	11.530	18.860	35.840	8.546	2.591	28.190
AUCall	h*ug/ml	1.229	4.122	11.530	18.860	35.840	8.546	2.591	28.190
AUCINF_obs	h*ug/ml	1.994	4.971	16.790	41.210	78.940	13.940	3.650	53.230
AUCINF_D_obs	h*ug/ml/mg	0.020	0.050	0.168	0.412	0.789	0.139	0.037	0.532
AUC_%Extrap_obs	%	14.70	21.95	37.27	54.07	54.60	33.69	19.86	57.17
Vz_F_obs	l	44.690	95.992	124.720	239.378	360.819	133.357	64.559	275.470
Cl_F_obs	l/h	1.267	2.936	6.153	25.114	50.143	7.174	1.879	27.400
AUCINF_pred	h*ug/ml	1.993	4.971	16.790	41.230	78.830	13.940	3.649	53.240
AUC_%Extrap_pred	%	14.71	21.95	37.25	54.13	54.54	33.69	19.86	57.16
Vz_F_pred	l	44.750	96.014	124.574	239.425	361.079	133.353	64.572	275.395
Cl_F_pred	l/h	1.268	2.931	6.153	25.121	50.180	7.174	1.878	27.401
AUMClast	h*h*ug/ml	4.920	35.980	118.800	223.700	430.800	77.140	15.520	383.400
MRTlast	h	4.00	7.83	10.27	11.79	12.02	9.03	5.86	13.90
MRTINF_obs	h	8.30	11.86	20.43	38.03	38.65	20.03	10.59	37.89
MRTINF_pred	h	8.29	11.86	20.43	38.02	38.70	20.03	10.58	37.90

Ergebnisse

Tabelle 46: Deskriptive Statistik der NCA für OSI-420 im Dose level 4

Dose level 4 OSI-420									
Parameters	Units	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Rsq		0.963	0.055	0.032	0.83	1.10	5.73	-1.708	
Rsq_adjusted		0.928	0.112	0.064	0.65	1.21	12.02	-1.721	
No_points_lambda_z		1.667	1.862	0.760	-0.29	3.62	111.71	0.1653	-2.807
Lambda_z	1/h	0.212	0.291	0.168	-0.51	0.93	137.59	1.727	
Lambda_z_lower	h	5.000	1.000	0.577	2.52	7.48	20.00	0	
Lambda_z_upper	h	18.000	10.390	6.000	-7.82	43.82	57.74	-1.732	
HL_Lambda_z	h	11.340	9.160	5.289	-11.41	34.10	80.76	-1.04	
Tmax	h	11.670	9.750	3.981	1.43	21.90	83.57	0.7883	-1.816
Cmax	ug/ml	0.057	0.040	0.016	0.02	0.10	70.20	1.952	4.16
Tlast	h	24.000	0.000	0.000	24.00	24.00	0.00		
Clast	ug/ml	0.045	0.045	0.018	0.00	0.09	99.95	1.771	3.296
AUClast	h*ug/ml	0.986	0.798	0.326	0.15	1.82	80.92	2.035	4.376
AUCall	h*ug/ml	0.986	0.798	0.326	0.15	1.82	80.92	2.035	4.376
AUCINF_obs	h*ug/ml	0.872	0.232	0.134	0.30	1.45	26.58	-1.225	
AUC_%Extrap_obs	%	28.620	18.560	10.720	-17.49	74.73	64.86	-0.9674	
MRTlast	h	12.540	1.280	0.523	11.19	13.88	10.21	-0.2177	-2.477
MRTINF_obs	h	21.800	7.432	4.291	3.34	40.26	34.09	0.05108	
MRTINF_pred	h	21.460	7.949	4.589	1.71	41.20	37.05	-0.1502	

Dose level 4 OSI-420									
Parameters	Units	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
Rsq		0.900	0.900	0.992	0.998	0.998	0.962	0.832	1.112
Rsq_adjusted		0.799	0.799	0.988	0.996	0.996	0.923	0.677	1.259
No_points_lambda_z		0	0	1.5	3.25	4			
Lambda_z	1/h	0.036	0.036	0.051	0.548	0.548	0.100	0.003	3.964
Lambda_z_lower	h	4.00	4.00	5.00	6.00	6.00	4.93	2.98	8.17
Lambda_z_upper	h	6.00	6.00	24.00	24.00	24.00	15.12	2.07	110.40
HL_Lambda_z	h	1.27	1.27	13.59	19.17	19.17	6.91	0.17	273.00
Tmax	h	2.00	5.00	7.00	24.00	24.00	8.32	3.08	22.50
Cmax	ug/ml	0.027	0.028	0.047	0.077	0.135	0.049	0.026	0.090
Tlast	h	24	24	24	24	24	24	24	24
Clast	ug/ml	0.010	0.015	0.030	0.071	0.130	0.031	0.012	0.082
AUClast	h*ug/ml	0.412	0.477	0.725	1.391	2.548	0.802	0.403	1.599
AUCall	h*ug/ml	0.412	0.477	0.725	1.391	2.548	0.802	0.403	1.599
AUCINF_obs	h*ug/ml	0.614	0.614	0.941	1.061	1.061	0.850	0.415	1.738
AUC_%Extrap_obs	%	8.31	8.31	32.83	44.72	44.72	23.02	2.49	213.00
MRTlast	h	11.02	11.14	12.73	13.70	13.93	12.48	11.20	13.91
MRTINF_obs	h	14.41	14.41	21.72	29.28	29.28	20.93	8.65	50.65
MRTINF_pred	h	13.38	13.38	21.72	29.27	29.27	20.41	7.65	54.48

Ergebnisse

Tabelle 47: Deskriptive Statistik der NCA für Erlotinib im Dose level 7

Dose level 7 ERLOTINIB									
Parameters	Units	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Rs _q		0.942	0.097	0.056	0.702	1.183	10.28	-1.732	
Rs _q _adjusted		0.885	0.194	0.112	0.402	1.368	21.96	-1.732	
No_points_lambda_z		4.00	1.00	0.58	1.52	6.48	25.00	0.00	
Lambda_z	1/h	0.041	0.018	0.011	-0.005	0.087	44.82	-1.675	
Lambda_z_lower	h	5.00	1.00	0.58	2.52	7.48	20.00	0.00	
Lambda_z_upper	h	24.00	0.00	0.00	24.00	24.00	0.00		
HL_Lambda_z	h	20.48	12.32	7.11	-10.12	51.08	60.14	1.72	
T _{max}	h	5.00	1.00	0.58	2.52	7.48	20.00	0.00	
C _{max}	ug/ml	0.582	0.185	0.107	0.122	1.042	31.81	-1.463	
C _{max} _D	ug/ml/mg	0.0039	0.0012	0.0007	0.0008	0.0069	31.810	-1.4630	
T _{last}	h	24.00	0.00	0.00	24.00	24.00	0.00		
C _{last}	ug/ml	0.234	0.029	0.017	0.162	0.305	12.31	0.7505	
AUC _{last}	h*ug/ml	8.536	2.406	1.389	2.558	14.510	28.19	-0.192	
AUC _{all}	h*ug/ml	8.536	2.406	1.389	2.558	14.510	28.19	-0.192	
AUCIN _{F_obs}	h*ug/ml	15.410	2.588	1.494	8.978	21.830	16.8	-1.191	
AUCIN _{F_D_obs}	h*ug/ml/mg	0.103	0.017	0.010	0.060	0.146	16.8	-1.191	
AUC_%Extrap_obs	%	42.990	19.370	11.180	-5.120	91.100	45.05	1.72	
V _{z_F_obs}	l	278.921	130.708	75.464	-45.774	603.616	46.86	1.557	
Cl_F_obs	l/h	9.938	1.801	1.040	5.463	14.412	18.13	1.415	
AUCIN _{F_pred}	h*ug/ml	15.380	2.560	1.478	9.022	21.740	16.65	-1.235	
AUC_%Extrap_pred	%	42.940	19.290	11.140	-4.973	90.850	44.92	1.719	
V _{z_F_pred}	l	279.513	131.704	76.039	-47.657	606.684	47.12	1.559	
Cl_F_pred	l/h	9.950	1.790	1.033	5.504	14.396	17.99	1.441	
AUMC _{last}	h*h*ug/ml	95.030	21.680	12.520	41.160	148.900	22.82	0.2471	
MRT _{last}	h	11.27	0.78	0.45	9.33	13.21	6.93	1.71	
MRTIN _{F_obs}	h	31.64	18.16	10.48	-13.47	76.75	57.40	1.73	
MRTIN _{F_pred}	h	31.61	18.11	10.46	-13.38	76.60	57.30	1.73	

Dose level 7 ERLOTINIB									
Parameters	Units	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
Rs _q		0.830	0.830	0.998	0.999	0.999	0.939	0.721	1.223
Rs _q _adjusted		0.661	0.661	0.997	0.999	0.999	0.870	0.482	1.570
No_points_lambda_z		3.00	3.00	4.00	5.00	5.00	3.92	2.07	7.40
Lambda_z	1/h	0.020	0.020	0.050	0.053	0.053	0.038	0.010	0.149
Lambda_z_lower	h	4.00	4.00	5.00	6.00	6.00	4.93	2.98	8.17
Lambda_z_upper	h	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00
HL_Lambda_z	h	12.97	12.97	13.78	34.70	34.70	18.37	4.67	72.31
T _{max}	h	4.00	4.00	5.00	6.00	6.00	4.93	2.98	8.17
C _{max}	ug/ml	0.372	0.372	0.652	0.721	0.721	0.559	0.230	1.358
C _{max} _D	ug/ml/mg	0.0025	0.0025	0.0043	0.0048	0.0048	0.0037	0.0015	0.0091
T _{last}	h	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00
C _{last}	ug/ml	0.208	0.208	0.229	0.265	0.265	0.233	0.172	0.315
AUC _{last}	h*ug/ml	6.080	6.080	8.638	10.890	10.890	8.300	4.004	17.210
AUC _{all}	h*ug/ml	6.080	6.080	8.638	10.890	10.890	8.300	4.004	17.210
AUCIN _{F_obs}	h*ug/ml	12.530	12.530	16.150	17.540	17.540	15.250	9.865	23.580
AUCIN _{F_D_obs}	h*ug/ml/mg	0.084	0.084	0.108	0.117	0.117	0.102	0.066	0.157
AUC_%Extrap_obs	%	31.04	31.04	32.59	65.33	65.33	40.43	14.37	113.7
V _{z_F_obs}	l	184.630	184.630	224.006	428.127	428.127	260.642	87.247	778.640
Cl_F_obs	l/h	8.553	8.553	9.286	11.974	11.974	9.834	6.360	15.205
AUCIN _{F_pred}	h*ug/ml	12.520	12.520	16.160	17.470	17.470	15.230	9.887	23.470
AUC_%Extrap_pred	%	31.03	31.03	32.6	65.19	65.19	40.4	14.4	113.3
V _{z_F_pred}	l	184.604	184.604	224.059	429.877	429.877	261.005	86.869	784.212
Cl_F_pred	l/h	8.588	8.588	9.285	11.977	11.977	9.848	6.392	15.171
AUMC _{last}	h*h*ug/ml	73.970	73.970	93.830	117.300	117.300	93.370	52.660	165.600
MRT _{last}	h	10.77	10.77	10.86	12.17	12.17	11.25	9.50	13.32
MRTIN _{F_obs}	h	20.75	20.75	21.56	52.60	52.60	28.66	7.75	106.00
MRTIN _{F_pred}	h	20.74	20.74	21.57	52.51	52.51	28.64	7.76	105.60

Ergebnisse

Tabelle 48: Deskriptive Statistik der NCA für OSI-420 im Dose level 7

Dose level 7 OSI-420									
Parameters	Units	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Rs _q		0.994	0.004	0.002	0.99	1.00	0.36	0.000	
Rs _q _adjusted		0.989	0.007	0.004	0.97	1.01	0.73	0.000	
No_points_lambda_z		3.00	0	0	3.00	3.00	0.00		
Lambda_z	1/h	0.062	0.022	0.013	0.01	0.12	35.63	-1.525	
Lambda_z_lower	h	6.00	0.00	0.00	6.00	6.00	0.00		
Lambda_z_upper	h	24.00	0.00	0.00	24.00	24.00	0.00		
HL_Lambda_z	h	12.56	5.54	3.20	-1.20	26.32	44.09	1.68	
T _{max}	h	6.00	0.00	0.00	6.00	6.00	0.00		
C _{max}	ug/ml	0.028	0.007	0.004	0.01	0.04	23.54	-1.704	
T _{last}	h	24.00	0.00	0.00	24.00	24.00	0.00		
C _{last}	ug/ml	0.009	0.001	0.001	0.01	0.01	16.52	1.609	
AUC _{last}	h*ug/ml	0.360	0.041	0.023	0.26	0.46	11.25	-0.194	
AUC _{all}	h*ug/ml	0.360	0.041	0.023	0.26	0.46	11.25	-0.194	
AUCIN _{F_obs}	h*ug/ml	0.523	0.065	0.038	0.36	0.68	12.45	1.495	
AUC_%Extrap_obs	%	29.95	14.54	8.40	-6.18	66.08	48.56	1.58	
MRT _{last}	h	11.21	0.71	0.41	9.46	12.96	6.29	0.56	
MRTIN _{F_obs}	h	21.18	7.94	4.59	1.44	40.91	37.51	1.63	
MRTIN _{F_pred}	h	21.17	7.94	4.58	1.45	40.89	37.49	1.63	

Dose level 7 OSI-420									
Parameters	Units	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
Rs _q		0.992	0.992	0.993	0.998	0.998	0.994	0.985	1.003
Rs _q _adjusted		0.983	0.983	0.986	0.997	0.997	0.989	0.971	1.007
No_points_lambda_z		3	3	3	3	3	3	3	3
Lambda_z	1/h	0.037	0.037	0.071	0.078	0.078	0.059	0.021	0.162
Lambda_z_lower	h	6	6	6	6	6	6	6	6
Lambda_z_upper	h	24	24	24	24	24	24	24	24
HL_Lambda_z	h	8.92	8.92	9.83	18.93	18.93	11.84	4.28	32.75
T _{max}	h	6	6	6	6	6	6	6	6
C _{max}	ug/ml	0.021	0.021	0.032	0.033	0.033	0.028	0.015	0.053
T _{last}	h	24	24	24	24	24	24	24	24
C _{last}	ug/ml	0.008	0.008	0.008	0.010	0.010	0.008	0.006	0.013
AUC _{last}	h*ug/ml	0.319	0.319	0.362	0.400	0.400	0.359	0.271	0.476
AUC _{all}	h*ug/ml	0.319	0.319	0.362	0.400	0.400	0.359	0.271	0.476
AUCIN _{F_obs}	h*ug/ml	0.474	0.474	0.497	0.597	0.597	0.520	0.385	0.703
AUC_%Extrap_obs	%	19.58	19.58	23.69	46.58	46.58	27.86	8.99	86.32
MRT _{last}	h	10.56	10.56	11.12	11.96	11.96	11.20	9.58	13.08
MRTIN _{F_obs}	h	15.71	15.71	17.53	30.29	30.29	20.28	8.47	48.59
MRTIN _{F_pred}	h	15.71	15.71	17.53	30.27	30.27	20.28	8.47	48.55

Ergebnisse

Tabelle 49: Deskriptive Statistik der NCA für Erlotinib im Dose level 8

Dose level 8 ERLOTINIB									
Parameters	Units	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Rsqr		0.976	0.026	0.015	0.912	1.041	2.66	-0.814	
Rsqr_adjusted		0.968	0.035	0.020	0.882	1.054	3.58	-0.811	
No_points_lambda_z		5.333	0.577	0.333	3.899	6.768	10.83	1.732	
Lambda_z	1/h	0.044	0.023	0.014	-0.014	0.103	52.71	1.22	
Lambda_z_lower	h	3.67	0.58	0.33	2.23	5.10	15.75	-1.73	
Lambda_z_upper	h	24.00	0.00	0.00	24.00	24.00	0.00		
HL_Lambda_z	h	18.61	8.81	5.08	-3.27	40.48	47.33	0.04	
Tmax	h	2.33	0.58	0.33	0.90	3.77	24.74	1.73	
Cmax	ug/ml	1.688	0.821	0.474	-0.353	3.728	48.67	1.722	
Cmax_D	ug/ml/mg	0.0113	0.0055	0.0032	-0.0024	0.0249	48.67	1.7220	
Tlast	h	24.00	0.00	0.00	24.00	24.00	0.00		
Clast	ug/ml	0.520	0.236	0.136	-0.065	1.106	45.31	-1.539	
AUClast	h*ug/ml	19.880	5.821	3.361	5.417	34.340	29.28	1.122	
AUCall	h*ug/ml	19.880	5.821	3.361	5.417	34.340	29.28	1.122	
AUCINF_obs	h*ug/ml	35.380	14.600	8.427	-0.878	71.640	41.25	-1.694	
AUCINF_D_obs	h*ug/ml/mg	0.236	0.097	0.056	-0.006	0.478	41.25	-1.694	
AUC_%Extrap_obs	%	39.22	19.06	11.00	-8.12	86.57	48.59	-0.48	
Vz_F_obs	l	114.347	24.733	14.279	52.908	175.786	21.63	-0.059	
Cl_F_obs	l/h	4.978	2.686	1.551	-1.695	11.651	53.97	1.725	
AUCINF_pred	h*ug/ml	35.340	14.560	8.407	-0.831	71.510	41.20	-1.691	
AUC_%Extrap_pred	%	39.18	19.00	10.97	-8.02	86.39	48.49	-0.48	
Vz_F_pred	l	114.463	24.865	14.356	52.695	176.231	21.72	-0.034	
Cl_F_pred	l/h	4.980	2.683	1.549	-1.683	11.644	53.86	1.725	
AUMClast	h*h*ug/ml	211.900	69.340	40.030	39.680	384.200	32.72	-0.222	
MRTlast	h	10.59	1.18	0.68	7.66	13.53	11.16	-0.10	
MRTINF_obs	h	27.84	13.25	7.65	-5.07	60.75	47.59	0.23	
MRTINF_pred	h	27.82	13.22	7.63	-5.03	60.66	47.53	0.22	

Dose level 8 ERLOTINIB									
Parameters	Units	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
Rsqr		0.948	0.948	0.981	0.999	0.999	0.976	0.913	1.043
Rsqr_adjusted		0.931	0.931	0.975	0.999	0.999	0.968	0.885	1.058
No_points_lambda_z		5	5	5	6	6	5.313	4.091	6.901
Lambda_z	1/h	0.025	0.025	0.037	0.070	0.070	0.041	0.011	0.147
Lambda_z_lower	h	3.00	3.00	4.00	4.00	4.00	3.63	2.41	5.49
Lambda_z_upper	h	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00
HL_Lambda_z	h	9.84	9.84	18.52	27.45	27.45	17.10	4.73	61.89
Tmax	h	2.00	2.00	2.00	3.00	3.00	2.29	1.28	4.10
Cmax	ug/ml	1.185	1.185	1.243	2.636	2.636	1.571	0.516	4.788
Cmax_D	ug/ml/mg	0.0079	0.0079	0.0083	0.0176	0.0176	0.0105	0.0034	0.0319
Tlast	h	24	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00
Clast	ug/ml	0.2515	0.252	0.617	0.692	0.692	0.475	0.120	1.884
AUClast	h*ug/ml	15	15.000	18.310	26.320	26.320	19.340	9.522	39.260
AUCall	h*ug/ml	15	15.000	18.310	26.320	26.320	19.340	9.522	39.260
AUCINF_obs	h*ug/ml	18.57	18.570	42.760	44.810	44.810	32.890	9.600	112.700
AUCINF_D_obs	h*ug/ml/mg	0.1238	0.124	0.285	0.299	0.299	0.219	0.064	0.751
AUC_%Extrap_obs	%	19.23	19.23	41.27	57.18	57.18	35.67	8.89	143.1
Vz_F_obs	l	89.454	89.454	114.670	138.917	138.917	112.530	65.039	194.700
Cl_F_obs	l/h	3.347	3.347	3.508	8.078	8.078	4.560	1.331	15.625
AUCINF_pred	h*ug/ml	18.570	18.570	42.670	44.790	44.790	32.860	9.613	112.300
AUC_%Extrap_pred	%	19.24	19.24	41.23	57.08	57.08	35.64	8.91	142.6
Vz_F_pred	l	89.506	89.506	114.649	139.235	139.235	112.631	64.970	195.255
Cl_F_pred	l/h	3.349	3.349	3.516	8.077	8.077	4.564	1.335	15.604
AUMClast	h*h*ug/ml	140.900	140.900	215.400	279.500	279.500	203.900	86.430	481.200
MRTlast	h	9.40	9.40	10.62	11.76	11.76	10.55	7.98	13.94
MRTINF_obs	h	14.93	14.93	27.17	41.40	41.40	25.61	7.17	91.48
MRTINF_pred	h	14.94	14.94	27.15	41.35	41.35	25.60	7.18	91.26

Ergebnisse

Tabelle 50: Deskriptive Statistik der NCA für OSI-420 im Dose level 8

Dose level 8 OSI-420									
Parameters	Units	Mean	Standard Deviation	Standard Error	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Rs _q		0.980	0.017	0.010	0.94	1.02	1.72	1.728	
Rs _q _adjusted		0.970	0.025	0.015	0.91	1.03	2.61	1.728	
No_points_lambda_z		4.000	0.000	0.000	4.00	4.00	0.00		
Lambda_z	1/h	0.043	0.020	0.012	-0.01	0.09	47.37	0.055	
Lambda_z_lower	h	5.0	0.0	0.0	5.00	5.00	0.00		
Lambda_z_upper	h	24.0	0.0	0.0	24.00	24.00	0.00		
HL_Lambda_z	h	19.34	10.18	5.88	-5.96	44.64	52.65	1.21	
T _{max}	h	3.33	1.16	0.67	0.46	6.20	34.64	-1.73	
C _{max}	ug/ml	0.101	0.027	0.016	0.03	0.17	27.19	1.422	
T _{last}	h	24.0	0.0	0.0	24.00	24.00	0.00		
C _{last}	ug/ml	0.038	0.013	0.008	0.01	0.07	34.27	-1.324	
AUC _{last}	h*ug/ml	1.415	0.207	0.120	0.90	1.93	14.62	0.995	
AUC _{call}	h*ug/ml	1.415	0.207	0.120	0.90	1.93	14.62	0.995	
AUC _{INF_obs}	h*ug/ml	2.595	0.959	0.553	0.21	4.98	36.94	-0.248	
AUC_%Extrap_obs	%	40.81	19.16	11.06	-6.78	88.41	46.95	0.65	
MRT _{last}	h	10.88	1.20	0.69	7.89	13.86	11.05	-0.28	
MRT _{INF_obs}	h	29.33	15.40	8.89	-8.93	67.60	52.51	1.20	
MRT _{INF_pred}	h	29.31	15.37	8.88	-8.87	67.50	52.44	1.19	

Dose level 8 OSI-420									
Parameters	Units	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	Geometric mean	Lower 95% CI of geo. mean	Upper 95% CI of geo. mean
Rs _q		0.970	0.970	0.971	0.999	0.999	0.980	0.939	1.022
Rs _q _adjusted		0.955	0.955	0.956	0.999	0.999	0.970	0.909	1.034
No_points_lambda_z		4	4	4	4	4	4	4	4
Lambda_z	1/h	0.023	0.023	0.042	0.063	0.063	0.039	0.011	0.142
Lambda_z_lower	h	5	5	5	5	5	5	5	5
Lambda_z_upper	h	24	24	24	24	24	24	24	24
HL_Lambda_z	h	11	11	16.34	30.69	30.69	17.67	4.885	63.91
T _{max}	h	2	2	4	4	4	3.175	1.175	8.58
C _{max}	ug/ml	0.080	0.080	0.091	0.132	0.132	0.098	0.052	0.188
T _{last}	h	24	24	24	24	24	24	24	24
C _{last}	ug/ml	0.024	0.024	0.043	0.049	0.049	0.037	0.014	0.096
AUC _{last}	h*ug/ml	1.237	1.237	1.367	1.642	1.642	1.405	0.983	2.009
AUC _{call}	h*ug/ml	1.237	1.237	1.367	1.642	1.642	1.405	0.983	2.009
AUC _{INF_obs}	h*ug/ml	1.611	1.611	2.648	3.526	3.526	2.468	0.922	6.607
AUC_%Extrap_obs	%	23.23	23.23	37.98	61.23	61.23	37.80	11.34	126.00
MRT _{last}	h	9.64	9.64	10.95	12.04	12.04	10.83	8.21	14.29
MRT _{INF_obs}	h	16.66	16.66	24.86	46.48	46.48	26.80	7.42	96.83
MRT _{INF_pred}	h	16.66	16.66	24.86	46.42	46.42	26.79	7.43	96.65

4.4.4 Ergebnisse der Berechnung der scheinbaren Enzymaktivität

Die vorliegende Tabelle präsentiert die scheinbare Enzymaktivität für CYP3A4 ($\text{act}_{\text{CYP3A4}}$) ausgedrückt als eine Ratio (R) zwischen AUC_{last} an Tag 1 von OSI-420 und ERL. Das bedeutet je höher dieser Wert ist, desto mehr Erlotinib zu OSI-420 wurde metabolisiert. [72]

Die Ergebnisse wurden nach den Dose levels geordnet.

Tabelle 51: Scheinbare Enzymaktivität ($\text{act}_{\text{CYP3A4}}$) für alle Patienten (oben) und statistische Berechnungen (unten) geordnet nach den Dose levels

$R_{\text{actCYP3A4}} = \text{AUC}_{\text{last, d1 OSI-420}} / \text{AUC}_{\text{last, d1 ERL}}$							
DL1	<i>Pat.1</i>	<i>Pat.2</i>	<i>Pat.3</i>	<i>Pat.4</i>	<i>Pat.5</i>	<i>Pat.6</i>	<i>Pat.7</i>
	0.068	0.046	0.117	0.049	0.103	0.075	0.042
DL2	<i>Pat.8</i>	<i>Pat.9</i>	<i>Pat.10</i>	<i>Pat.11</i>	<i>Pat.12</i>	<i>Pat.13</i>	
	0.032	0.057	0.051	0.043	0.011	0.039	
DL3	<i>Pat.14</i>	<i>Pat.15</i>	<i>Pat.17</i>	<i>Pat.18</i>	<i>Pat.19</i>	<i>Pat.20</i>	<i>Pat.21</i>
	0.041	0.062	0.112	0.044	0.038	0.074	0.019
DL4	<i>Pat.22</i>	<i>Pat.23</i>	<i>Pat.24</i>	<i>Pat.27</i>	<i>Pat.28</i>	<i>Pat.29</i>	
	0.115	0.076	0.702	0.033	0.071	0.048	
DL7	<i>Pat.30</i>	<i>Pat.31</i>	<i>Pat.32</i>				
	0.052	0.042	0.037				
DL8	<i>Pat.33</i>	<i>Pat.34</i>	<i>Pat.35</i>				
	0.082	0.075	0.062				

	MW	SD	Geo.Mitte	Median
DL1	0.071	0.029	0.066	0.068
DL2	0.039	0.016	0.035	0.041
DL3	0.056	0.030	0.049	0.044
DL4	0.174	0.260	0.094	0.074
DL7	0.044	0.008	0.043	0.042
DL8	0.073	0.010	0.073	0.075

4.4.5 Ergebnisse der statistischen Auswertungen

In diesem Teil der Dissertation wurde der Frage nachgegangen, ob es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Dose levels am Tag 1 gibt und ob die verschiedenen Dosierungen von Capecitabin einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Erlotinib haben.

Zuerst wurden die Dose levels 1 bis 4 verglichen, wobei 100mg Erlotinib zusammen mit einer steigenden Dosis Capecitabin verabreicht wurden. Dann wurde ein Vergleich zwischen DL3, DL7 und DL8 gemacht, da in diesem Fall gleiche Capecitabin und steigende Erlotinib Dosis verabreicht wurden. Der Unterschied zwischen den DL7 und 8 war in der Dosierung von Bevacizumab. Die Daten dieser beiden DLs wurden zusammengelegt, da die Infusionsgabe von Bevacizumab erst am Ende des ersten Therapietages erfolgte und es eine sehr lange Halbwertszeit aufweist. Aus diesem Grund wird angenommen, dass Bevacizumab am ersten Zyklustag keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Erlotinib zeigen kann.

Da pro einzelner Dose level höchstens sieben Datenpunkte vorliegen, wurden die möglichen statistischen Ausreißer nicht für die weiteren Auswertungen ausgeschlossen.

4.4.5.1 Maximale Plasmakonzentration C_{max}

Bei der graphischen Darstellung für individuelle maximale Plasmakonzentrationen am Tag 1 wurde hier, wie bei den Mittelwertskurven im Kapitel 4.4.1.1., die minimale effektive Konzentration von 0.5 µg/ml rot gekennzeichnet. Bei dieser Konzentration ist eine therapeutisch notwendige Hemmung der Tyrosinkinase eher unwahrscheinlich. [64]

- *Vergleich zwischen DL 1-4*

Tabelle 52: Maximale Plasmakonzentration am Tag 1 pro Dose level 1 bis 4

C _{max} [µg/ml] Tag 1			
DL1 500	DL2 650	DL3 800	DL4 900
1.502	0.713	1.367	0.708
3.701	1.823	0.454	0.722
2.271	0.462	0.900	0.217
0.987	1.648	0.588	0.838
1.728	0.301	0.843	2.256
0.242	0.754	0.343	0.831
0.286		0.486	

Die statistische Berechnung mittels ANOVA Varianzanalyse gibt keinen signifikanten Unterschied von C_{max} am Tag 1 zwischen DL1-4 an. Dies bedeutet, dass eine zunehmende Capecitabin Dosis keinen Einfluss auf die Anflutung von Erlotinib aus dem Darm in das Blut bewirken kann.

Tabelle 53: Ergebnis der ANOVA für C_{max} am Tag 1

ANOVA summary	
<i>F</i>	1.350
<i>P value</i>	0.2840
<i>P value summary</i>	ns
<i>Are differences among means statistically significant? (P < 0.05)</i>	No

Ergebnisse

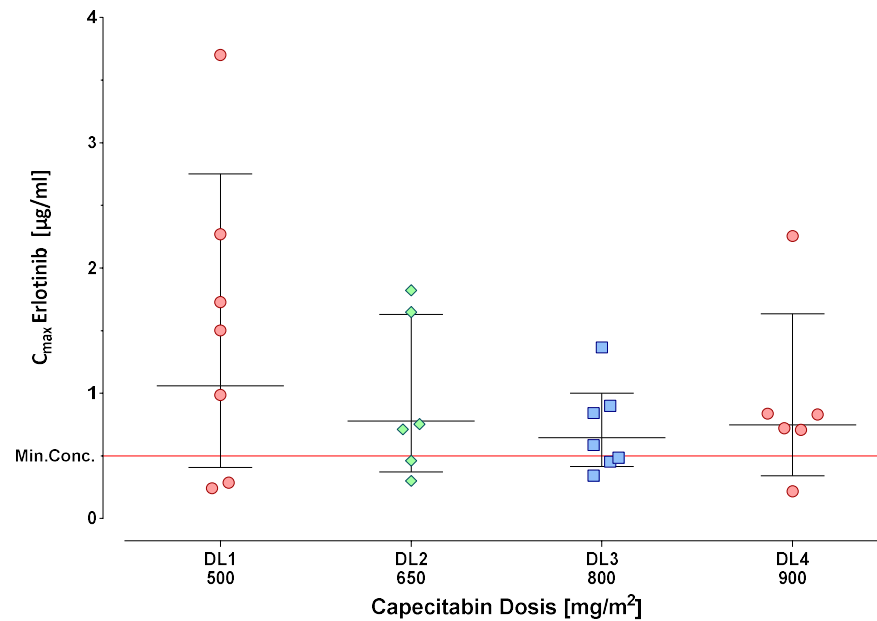


Abbildung 36: Scatterplot für individuelle C_{max} am Tag1 für DL1-DL4 (Geom.MW 95%CI)

- Vergleich von DL3 mit DL7+8

Tabelle 54: Maximale Plasmakonzentration am Tag 1 im Dose level 3 und 7+8

C _{max} [µg/ml] Tag 1			
DL3 ERL 100mg	DL7 ERL 150mg	DL8 ERL 150mg	DL7+8 ERL 150mg
1.367	0.372	1.243	0.372
0.454	0.652	1.185	0.652
0.901	0.721	2.636	0.721
0.588			1.243
0.843			1.185
0.343			2.636
0.486			

Im Falle einer steigenden Erlotinib Dosis, bezogen auf die maximale Plasmakonzentration, zeigen die statistischen Berechnungen keinen signifikanten Unterschied zwischen DL 3 und DL 7+8.

Tabelle 55: Ergebnis des t-Tests für C_{max} am Tag 1

Unpaired t test	
P value	0.2334
P value summary	ns
Significantly different? (P < 0.05)	No

Ergebnisse

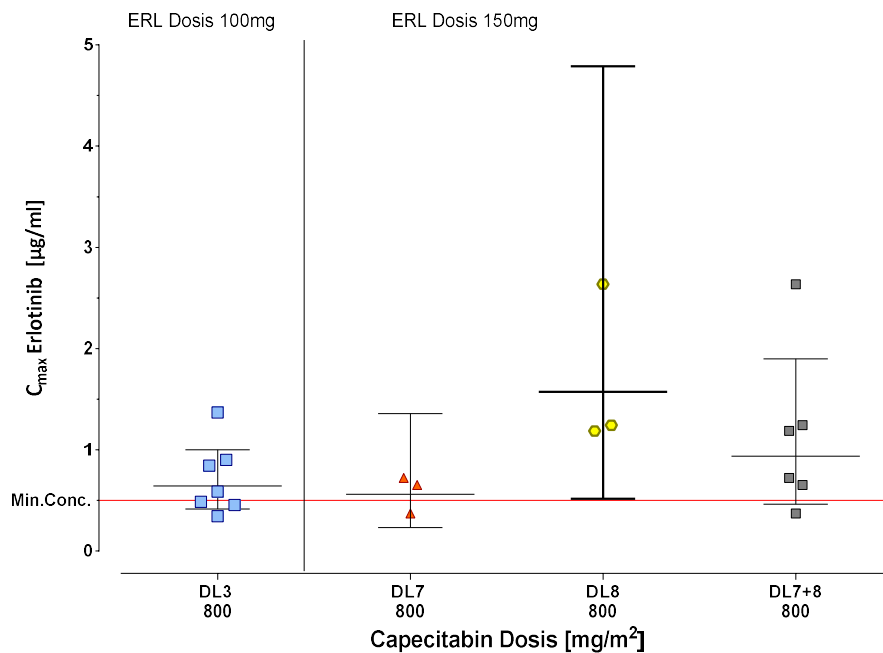


Abbildung 37: Scatterplot für individuelle Cmax am Tag1 für DL3 und 7+8 (Geom.MW 95%CI)

4.4.5.2 Verteilungsvolumen (Vd [L])

- Vergleich zwischen DL 1-4

Die statistischen Berechnungen für das Verteilungsvolumen (Vd) zeigen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen DL 1-4.

Tabelle 56: Verteilungsvolumen (Vd) am Tag 1 pro Dose level 1 bis 4

Vd [L]			
DL1 500	DL2 650	DL3 800	DL4 900
121.26	153.37	83.9	198.9
29.99	91.74	221.5	131.63
66.77	224.92	76.49	360.82
110.37	93.34	201.93	113.09
82.63	314.99	96.06	44.69
446.82	151.24	301.1	117.81
118.1		287.13	

Ergebnisse

Tabelle 57: Ergebnis der ANOVA für Vd am Tag 1

ANOVA summary	
<i>F</i>	0.1820
<i>P value</i>	0.9075
<i>P value summary</i>	ns
Are differences among means statistically significant? ($P < 0.05$)	No

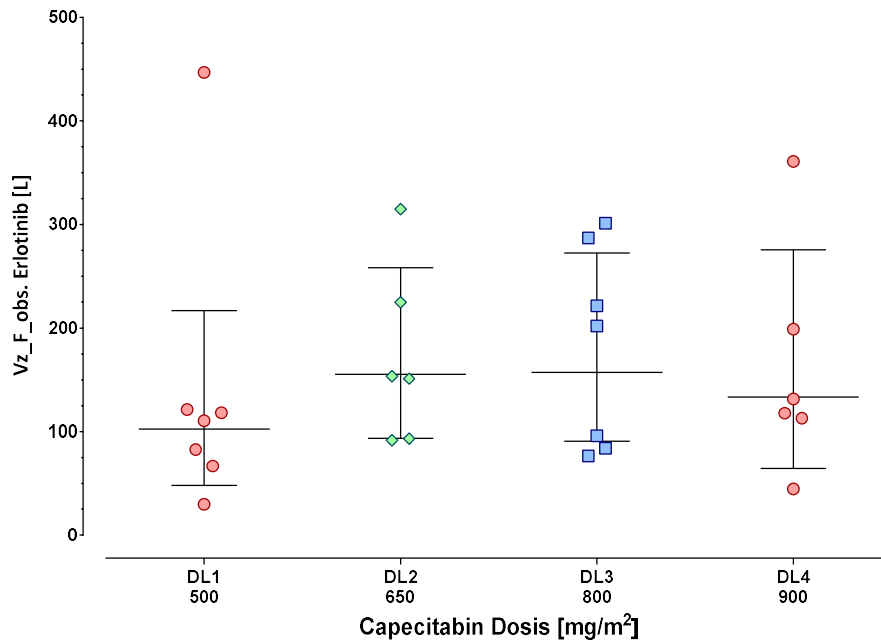


Abbildung 38: Scatterplot für individuelles Vd für Dose level 1-4 (Geom.MW 95%CI)

- Vergleich von DL3 mit DL7+8

Im Fall der steigenden Erlotinib Dosis zeigen die statistischen Berechnungen keinen signifikanten Unterschied zwischen DL 3 und 7+8.

Tabelle 58: Verteilungsvolumen (Vd) am Tag 1 im Dose level 3 und 7+8

Vd [L]			
DL3 ERL 100mg	DL7 ERL 150mg	DL8 ERL 150mg	DL7+8 ERL 150mg
83.9	428.13	114.67	428.13
221.5	224.01	138.92	224.01
76.49	184.63	89.45	184.63
201.93			114.67
96.06			138.92
301.1			89.45
287.13			

Ergebnisse

Tabelle 59: Ergebnis des t-Tests für Vd am Tag 1

Unpaired t test		
<i>P value</i>		0.8038
<i>P value summary</i>		ns
Significantly different? ($P < 0.05$)		No

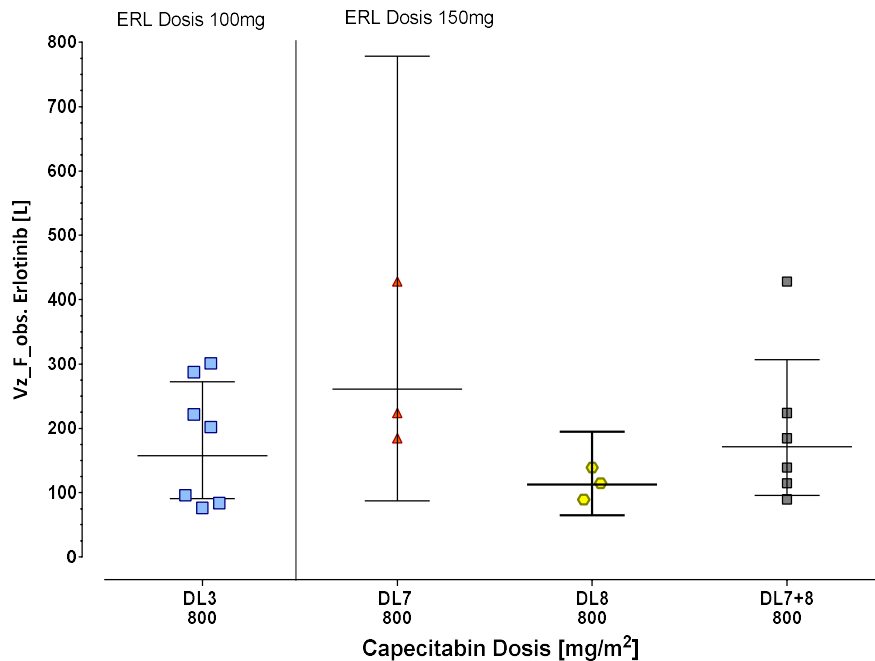


Abbildung 39: Scatterplot für individuelles Vd für Dose level 3 und 7+8 (Geom.MW 95%CI)

4.4.5.3 Gesamtkörperclearance (Cl_{tot} [L/h])

- Vergleich zwischen DL 1-4

Wie bereits beim Verteilungsvolumen, zeigen auch die Ergebnisse der statistischen Berechnungen bezogen auf die Gesamtkörperclearance keinen signifikanten Unterschied zwischen DL 1-4, d.h. dass die steigende Dosis von Capecitabin keinen Einfluss auf Clearance von Erlotinib haben sollte.

Ergebnisse

Tabelle 60: Gesamtkörperclearance (Cl) am Tag 1 pro Dose level 1-4

Cl [L/h]			
DL1 500	DL2 650	DL3 800	DL4 900
11.36	2.91	3.72	16.77
2.34	1.98	5.23	3.49
0.79	10.61	13.04	50.14
9.25	4.76	6.13	5.05
2.15	18.06	6.44	1.27
6.59	7.57	14.79	7.25
12.6		14.35	

Tabelle 61: Ergebnis der ANOVA für Cl am Tag 1

ANOVA summary	
<i>F</i>	0.6972
<i>P value</i>	0.5637
<i>P value summary</i>	ns
Are differences among means statistically significant? ($P < 0.05$)	No

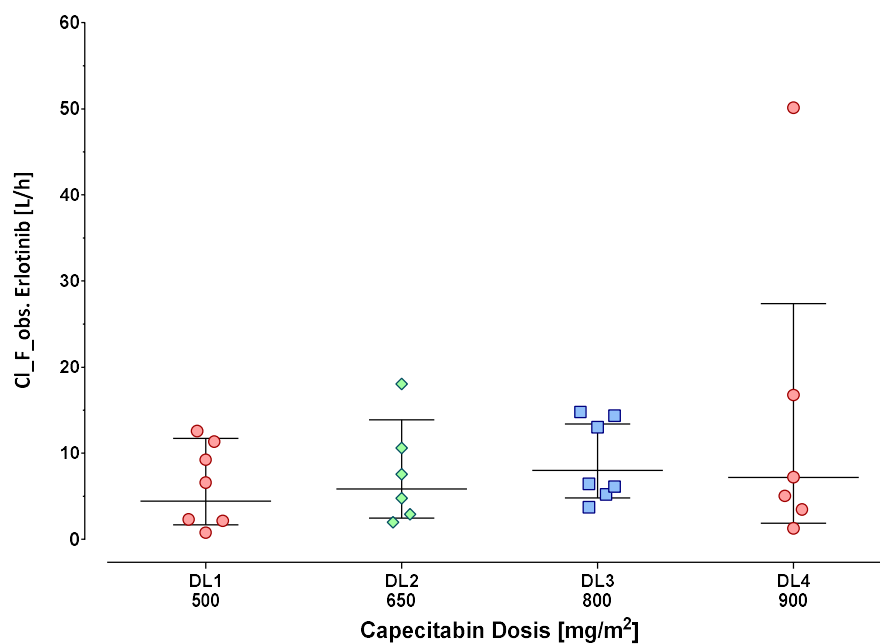


Abbildung 40: Scatterplot für individuelle Cl für Dose level 1-4 (Geom.MW 95%CI)

Ergebnisse

- Vergleich von DL3 mit DL7+8

Auch bei diesem Vergleich zeigen die statistischen Berechnungen, bezogen auf Gesamtkörperclearance, keinen signifikanten Unterschied zwischen DL 3 und 7+8.

Tabelle 62: Gesamtkörperclearance (CI) am Tag 1 im Dose level 3 und 7+8

CI [L/h]			
DL3 ERL 100mg	DL7 ERL 150mg	DL8 ERL 150mg	DL7+8 ERL 150mg
3.72	8.55	8.08	8.55
5.23	11.97	3.51	11.97
13.04	9.29	3.35	9.29
6.13			8.08
6.44			3.51
14.79			3.35
14.35			

Tabelle 63: Ergebnis des t-Tests für CI am Tag 1

<i>Unpaired t test</i>		
<i>P value</i>		0.4958
<i>P value summary</i>		ns
<i>Significantly different? (P < 0.05)</i>		No

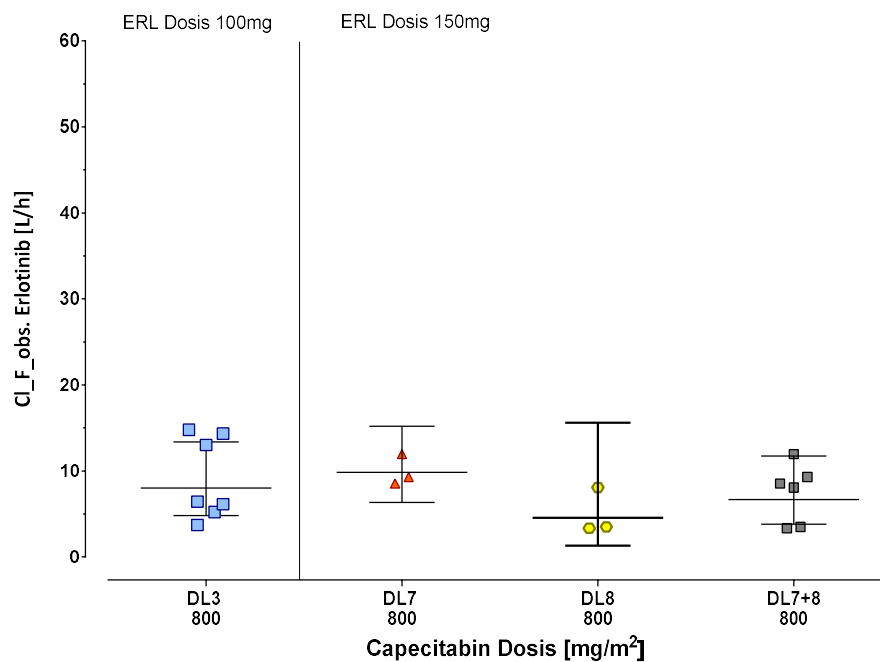


Abbildung 41: Scatterplot für individuelle CI für Dose level 3 und 7+8 (Geom.MW 95%CI)

4.4.5.4 Mittlere Verweildauer (MRT)

- Vergleich zwischen DL 1-4

Bei den Untersuchungen und statistischen Berechnungen des MRTs im Fall der steigenden CCD Dosis konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Tabelle 64: Mittlere Verweildauer (MRT) pro Dose level 1-4

MRTlast [h]			
DL1 500	DL2 650	DL3 800	DL4 900
7.34	12.67	10.31	9.11
9.05	11.24	12.37	11.71
11.07	10.04	8.69	4.0
9.25	9.49	10.7	10.62
10.88	10.84	10.01	12.02
12.45	9.91	10.39	9.92
12.21		9.56	

Tabelle 65: Ergebnis der ANOVA für MRT

ANOVA summary	
<i>F</i>	0.3820
<i>P value</i>	0.7670
<i>P value summary</i>	ns
Are differences among means statistically significant? ($P < 0.05$)	No

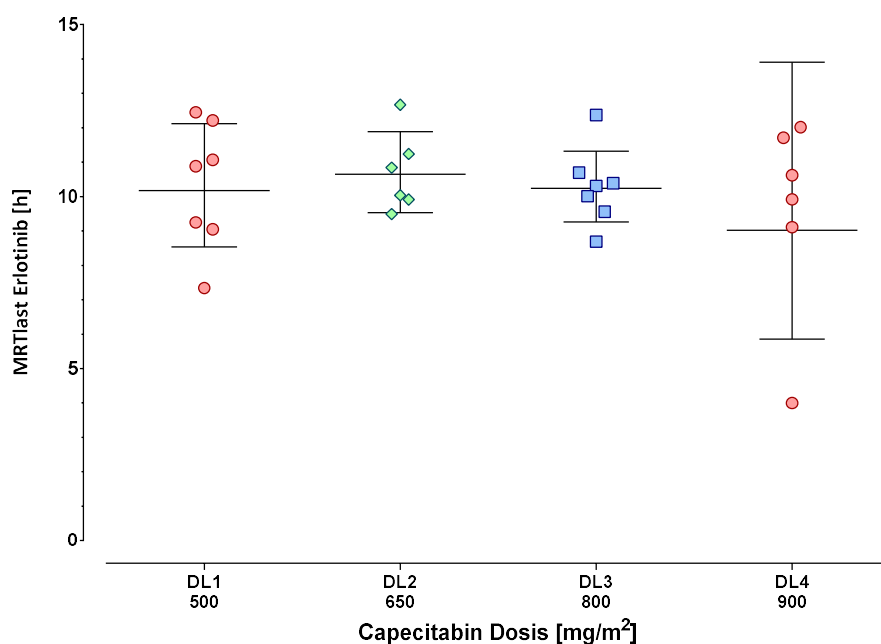


Abbildung 42: Scatterplot für individuellen MRT für Dose level 1-4 (Geom.MW 95%CI)

Ergebnisse

- Vergleich von DL3 mit DL7+8

Ähnlich sieht es auch im Fall einer steigenden Erlotinib Dosis aus, wo die statistischen Berechnungen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zeigen.

Tabelle 66: Mittlere Verweildauer (MRT) im Dose level 3 und 7+8

MRTlast [h]			
DL3 ERL 100mg	DL7 ERL 150mg	DL8 ERL 150mg	DL7+8 ERL 150mg
10.31	12.17	9.4	12.17
12.37	10.86	11.76	10.86
8.69	10.77	10.62	10.77
10.7			9.4
10.01			11.76
10.39			10.62
9.56			

Tabelle 67: Ergebnis des t-Tests für MRT

Unpaired t test	
P value	0.3012
P value summary	ns
Significantly different? (P < 0.05)	No

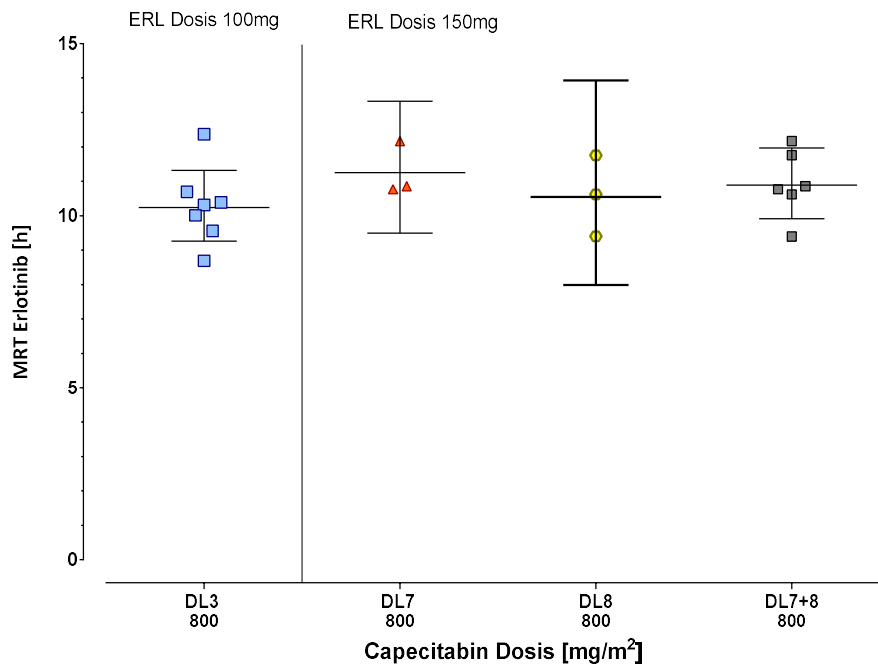


Abbildung 43: Scatterplot für individuellen MRT für Dose level 3 und 7+8 (Geom.MW 95%CI)

4.4.5.5 Area under the curve (AUC)

Für jeden Dose level wurden die einzelnen AUC am Tag 1, 2 und 7 ausgewertet und verglichen. Das bedeutet, es wurde zB. DL1 Tag 1 mit DL 2 bis 4 Tag 1 miteinander verglichen.

- *Vergleich zwischen DL 1-4*

Bei statistischen Berechnungen bezogen auf AUC am Tag 1, 2 und 7 konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Tabelle 68: Ergebnisse der ANOVA für AUC am Tag 1, 2 und 7 im Dose level 1-4

<i>Tag 1: ANOVA summary</i>	
<i>F</i>	0.8253
<i>P value</i>	0.4940
<i>P value summary</i>	ns
<i>Are differences among means statistically significant? (P < 0.05)</i>	No
<i>Tag 2 : ANOVA summary</i>	
<i>F</i>	1.034
<i>P value</i>	0.3980
<i>P value summary</i>	ns
<i>Are differences among means statistically significant? (P < 0.05)</i>	No
<i>Tag 7 : ANOVA summary</i>	
<i>F</i>	2.051
<i>P value</i>	0.1375
<i>P value summary</i>	ns
<i>Are differences among means statistically significant? (P < 0.05)</i>	No

Ergebnisse

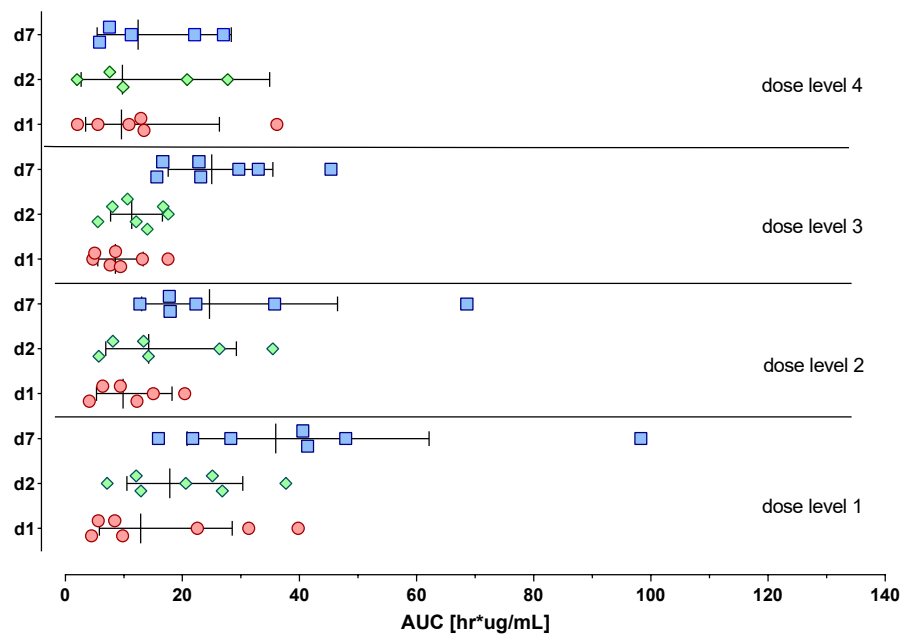


Abbildung 44: Scatterplot für individuelle AUC für Dose level 1-4 am Tag 1, 2 und 7 (Geom.MW 95%CI)

Obwohl auf den ersten Blick ein großer Unterschied zwischen den AUC am Tag 7 im DL1 und im DL4 vorliegt, zeigen die statistischen Berechnungen keine Signifikanz. Grund dafür ist die große Streuung der Datenpunkte innerhalb dem DL1.

Tabelle 69: Ergebnis des t-Tests für AUC am Tag 7 im Dose level 1 und 4

Unpaired t test	
P value	0.0601
P value summary	ns
Significantly different? (P < 0.05)	No

- Vergleich von DL3 mit DL7+8

Hier wurden die AUC und die statistische Berechnungen nach dem gleichen Prinzip wie oben durchgeführt.

Bei der Untersuchungen der AUC-Werten an den Tagen 1, 2 und 7 innerhalb der DL 3 und 7+8 konnte bei dem Tag 2 ein signifikantes Ergebnis festgestellt werden.

Ergebnisse

Tabelle 70: Ergebnis der t-Tests für AUC am Tag 1, 2 und 7 Dose level 3 und 7+8

Tag 1		Unpaired t test
	<i>P value</i>	0.1592
	<i>P value summary</i>	ns
	Significantly different? ($P < 0.05$)	No
Tag 2		Unpaired t test
	<i>P value</i>	0.0258
	<i>P value summary</i>	*
	Significantly different? ($P < 0.05$)	Yes
Tag 7		Unpaired t test
	<i>P value</i>	0.1157
	<i>P value summary</i>	ns
	Significantly different? ($P < 0.05$)	No

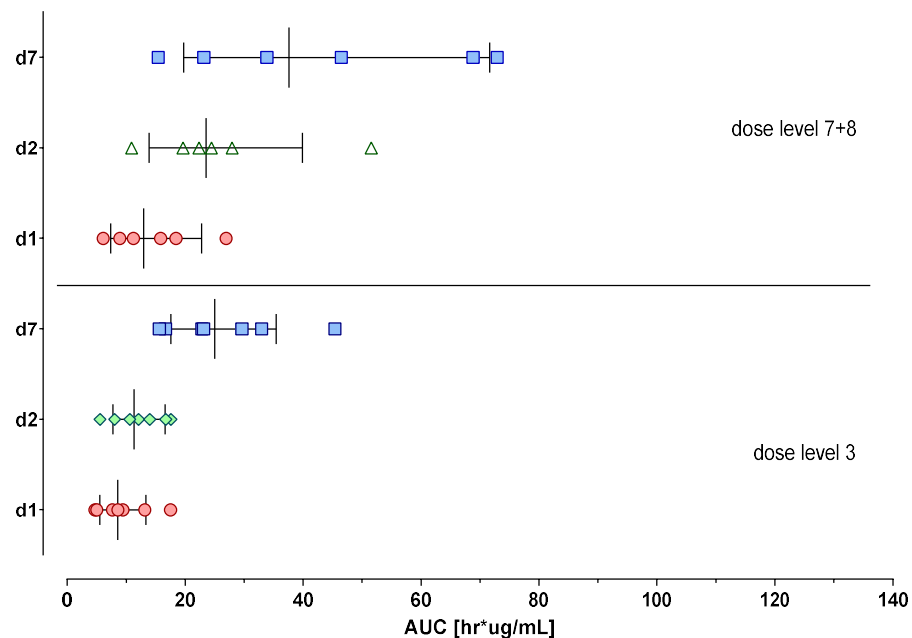


Abbildung 45: Scatterplot für individuellen AUC am Tag 1, 2 und 7 für Dose level 3 und 7+8 (Geom.MW 95%CI)

4.5 Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) bei der Langzeit-Therapie mit Erlotinib (ERL)

Die Ergebnisse des TDMs wurden nur für Erlotinib ermittelt. Dabei wurden die Blutproben einmal pro Woche, am Tag 1 und am Tag 8 des Therapiezyklus, vor der Einnahme der Tabletten gesammelt. Das heißt, dass alle erhaltenen Blutproben die trough Plasmakonzentrationen (Konzentration unmittelbar vor der nächsten Erlotinib Gabe) darstellen. Aus organisatorischen Gründen war dies bei ein paar teilnehmenden Patienten nicht möglich und die Blutabnahme wurde erst nach der Einnahme der Erlotinib Tablette durchgeführt, was bei der Auswertung der Ergebnisse auch berücksichtigt wurde. Bei zwei Patienten aus DL2, Pat.9 und Pat.10, wurde mit dem TDM erst ab der 22. und bei einem, Pat.11, ab der 15. Woche begonnen. In DL3, 4 und 7 fing das TDM bei allen Patienten schon ab der 3. Woche an. Wie lange das TDM gedauert hat, war von dem Zustand und Studienteilnahme jedes einzelnen Patienten abhängig. In der Tabelle 71 sind alle Daten zusammengefasst.

Tabelle 71: Rohdaten der Patienten mit Co-Medikation, die an dem TDM teilgenommen haben

Patient Nr.	Dauer des TDM von bis		Blutabnahme Zeitpunkt*	Co-Medikation (während des TDM)	ERL Therapie Pause**
9	W22	W36	24h		W27-30; W33-34
10	W23	W30	24h	Pantoprazol ab W1	
11	W15	W64	24h	Esomeprazol ab W54	W54
14	W3	W8	24h		W6
18	W4	W7	24h ^a	Esomeprazol ab W1	
19	W3	W8	24h		
20	W3	W8	3h ^b	Esomeprazol ab W3	
21	W3	W9	24h		
22	W3	W16	24h ^c	Esomeprazol ab W3	
23	W3	W11	3h	Pantoprazol ab W1	W8
24	W3	W62	24h	Esomeprazol ab W1	
28	W3	W12	3h ^d	Pantoprazol ab W1	W9-W10
29	W3	W11	24h	Pantoprazol ab W1	
30***	W3	W16	24h / 4x 1h ^e	keine Daten	W9-10; W14-15
32***	W3	W21	24h	keine Daten	

* Stunden nach der Einnahme der ERL Tablette; ** immer von T1 bis T7 ; *** 150 mg ERL Dosis

^a W6 und W7->3h; ^bW6->24h; ^cW13 -> 3h, ^dW11 und W12 keine Angaben; ^eW3, W5, W11 und W12-> 1h

4.5.1 Rohdaten der Plasmakonzentrationen während dem TDM

In der Tabelle 72 sind die Plasmakonzentrationen von allen an dem TDM teilnehmenden Patienten, geordnet nach dem Dose level, zusammengefasst. Falls einem Patient mit der Erlotinib Therapie eine Pause eingeordnet wurde, wurde das mit „ERL Pause“ in der Tabelle dokumentiert.

Tabelle 72: Rohdaten der Plasmakonzentrationen für alle Patienten im TDM

Therapie- woche	DL 2			Therapie- woche	DL2
	Pat.9	Pat.10	Pat.11		
W15			1.528	W39	1.007
W16			1.180	W40	1.361
W17			1.254	W41	0.654
W18			1.025	W42	2.403
W19			0.681	W43	2.122
W20			0.493	W44	1.837
W21			0.733	W45	2.682
W22	1.704		0.624	W46	0.634
W23	1.757	0.189	0.385	W47	1.747
W24	1.833	0.130	0.684	W48	1.733
W25	ERL Pause	0.117	0.308	W49	2.250
W26	1.675	0.233	0.737	W50	1.194
W27	ERL Pause	0.138	0.444	W51	0.221
W28	ERL Pause	0.180	0.487	W52	1.915
W29	ERL Pause	0.136	0.186	W53	0.501
W30	ERL Pause	0.140	0.206	W55	0.085
W31	0.774		0.300	W56	0.617
W32	1.297		1.841	W57	0.530
W33	ERL Pause		0.095	W58	0.197
W34	ERL Pause		0.279	W59	0.293
W35	1.178		0.737	W60	0.133
W36	2.068		1.067	W61	0.407
W37			2.095	W62	0.357
W38			0.228	W63	0.413

Ergebnisse

Therapie- woche	DL 3				
	Pat.14	Pat.18	Pat.19	Pat.20	Pat.21
W3	0.538		1.969	1.482	1.069
W4	0.616	0.248	2.129	1.040	1.515
W5	0.883	0.461	3.060	2.468	1.106
W6	ERL Pause	3.899	4.239	0.512	1.804
W7	0.642	3.119	1.932	1.452	1.370
W8	0.136		1.254		1.421
W9					1.802

Therapie- woche	DL 4				
	Pat.24				
W3	LOQ	W23	0.158	W43	0.093
W4	LOQ	W24	0.079	W44	0.017
W5	0.038	W25	0.039	W45	0.035
W6	0.047	W26	0.028	W46	0.041
W7	0.049	W27	0.029	W47	0.152
W8	0.071	W28	0.065	W48	0.110
W9	0.023	W29	0.027	W49	0.076
W10	0.054	W30	0.016	W50	0.050
W11	0.036	W31	0.100	W51	0.027
W12	0.033	W32	0.052	W52	0.008
W13	0.016	W33	0.087	W53	0.022
W14	LOQ	W34	0.164	W54	0.042
W15	0.025	W35	0.014	W55	0.024
W16	0.034	W36	0.142	W56	0.170
W17	0.049	W37	0.075	W57	0.044
W18	0.132	W38	0.039	W58	0.037
W19	LOQ	W39	0.041	W59	0.050
W20	0.083	W40	0.009	W60	0.012
W21	0.056	W41	0.015	W61	0.080
W22	0.105	W42	0.024	W62	LOQ

Therapie- woche	DL 7		Therapie- woche	DL 7	
	Pat.30	Pat.32		Pat.30	Pat.32
W3	0.953	0.413	W13	1.854	0.115
W4	0.735	0.035	W14	ERL Pause	0.095
W5	1.570	0.374	W15	ERL Pause	LOQ
W6	1.191	0.169	W16	2.312	0.085
W7	1.160	0.135	W17		0.009
W8	1.183	0.103	W18		0.045
W9	ERL Pause	0.535	W19		0.048
W10	ERL Pause	0.280	W20		0.144
W11	3.309	0.178	W21		0.115
W12	3.678	0.039			

4.5.2 Graphische Darstellung der Plasmakonzentrationen während TDM

Die folgende Abbildung zeigt die graphische Darstellung der Plasmakonzentrationen von Patienten, die an dem TDM teilgenommen haben. Die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven wurden nach dem Dose level (DL) geordnet.

Beim DL4 sind die Daten vom Patient 24, wegen sehr langem Beobachtungszeitraum im Vergleich zu anderen Patienten aus demselben DL, separat präsentiert.

Ergebnisse

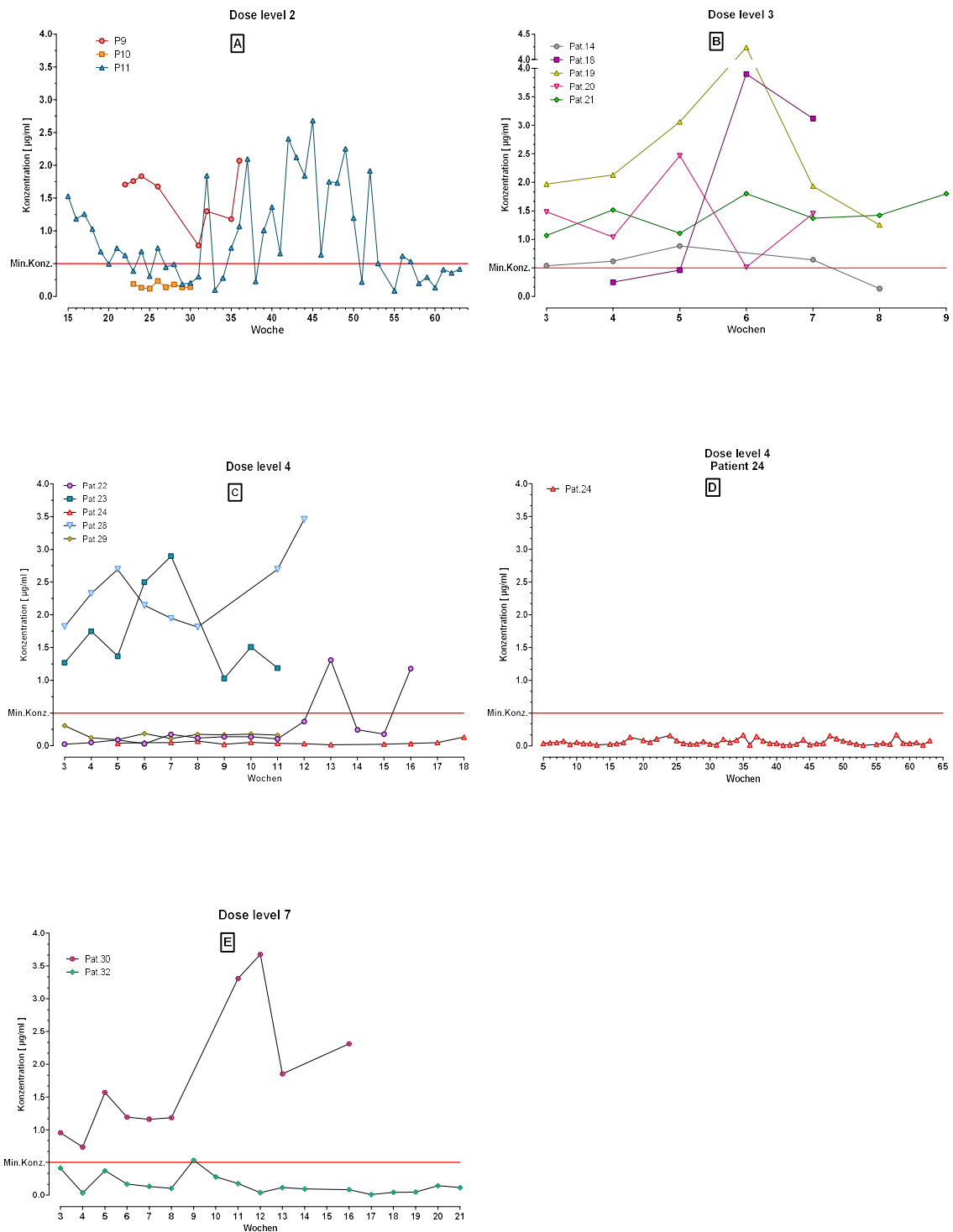


Abbildung 46: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von allen Patienten während des TDMS, geordnet nach dem Dose level

4.5.3 Vergleich der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven unter Berücksichtigung von der Co-Medikation mit PPI

Die folgende Abbildung 47 zeigt die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven bei der Langzeittherapie mit Erlotinib unter Berücksichtigung der Co-Medikation mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI). Insert A zeigt die C_{trough} Kurven der Patienten mit PPI und Insert B die Patienten ohne PPI in der Begleitmedikation. In Insert C wurde ein direkter Vergleich von zwei Patienten erstellt, von denen Patient 11 keine zusätzliche PPI und Patient 24 mit PPI Co-Medikation erhalten hat.

Die Abbildung 48 und die Abbildung 49 zeigen wie sich die Erlotinib Plasmakonzentrationen der Patienten, mit und ohne PPI als Zusatztherapie, in der ersten Zykluswoche am Tag 1 und von Tag 2 bis 8 verhalten haben.

Ergebnisse

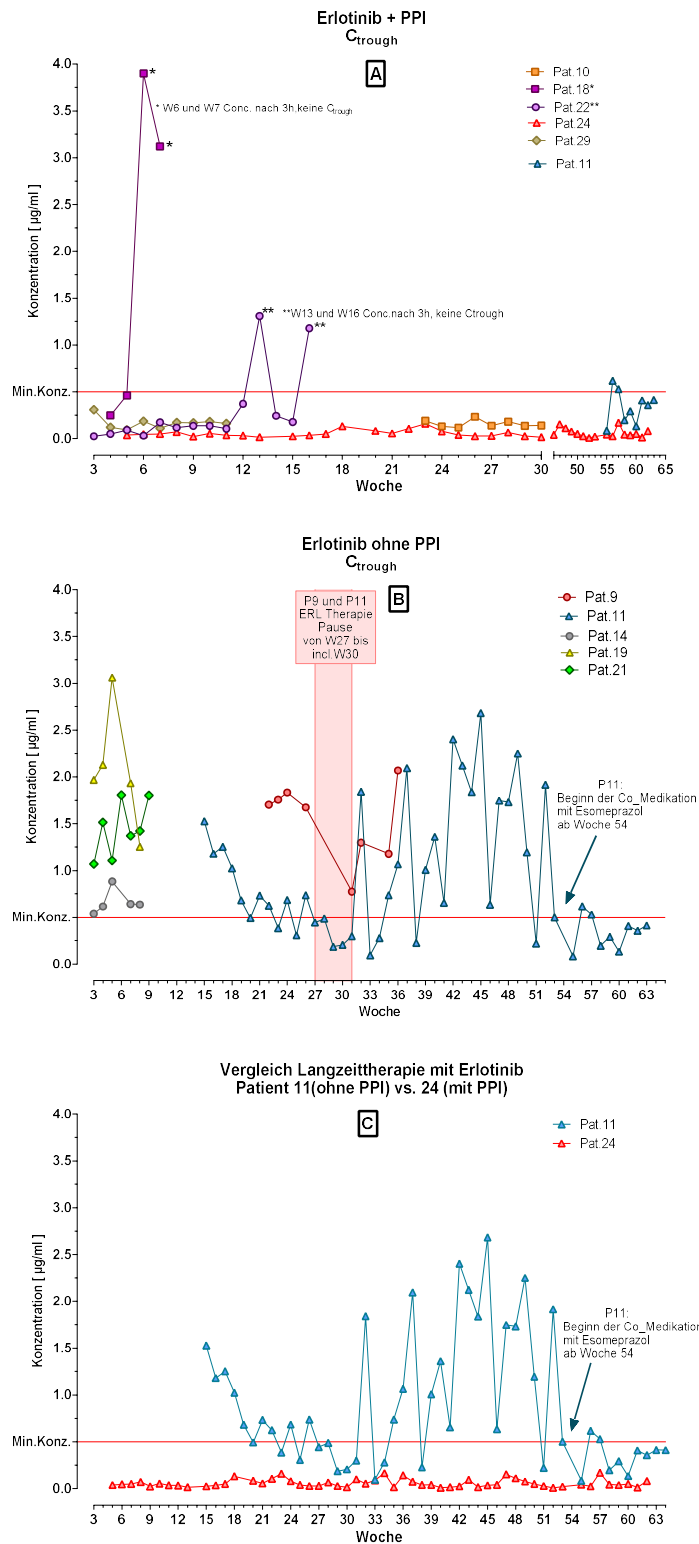


Abbildung 47: Erlotinib Plasmakonzentration im Vergleich mit PPI Co-Medikation

Ergebnisse

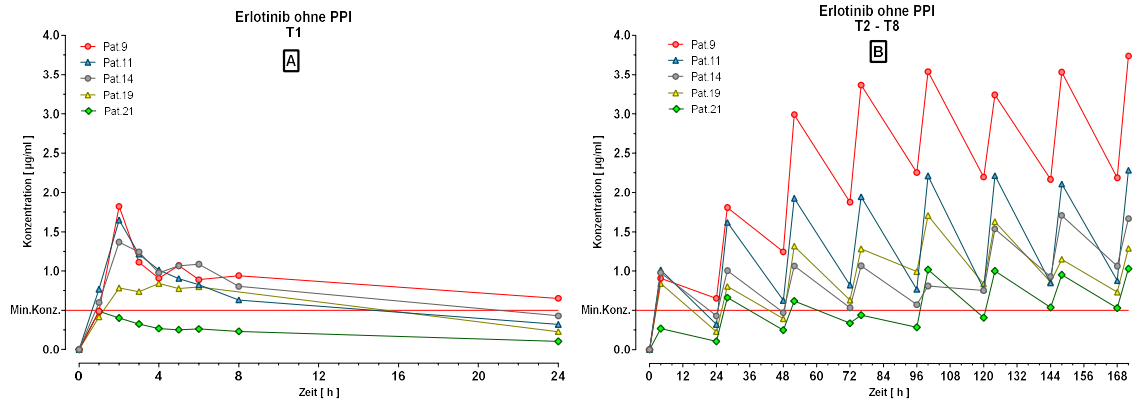


Abbildung 48: Erlotinib Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Patienten ohne PPI in der Co-Medikation, während der ersten Therapiewoche, am Tag 1 (A) und von Tag 2 bis 8 (B)

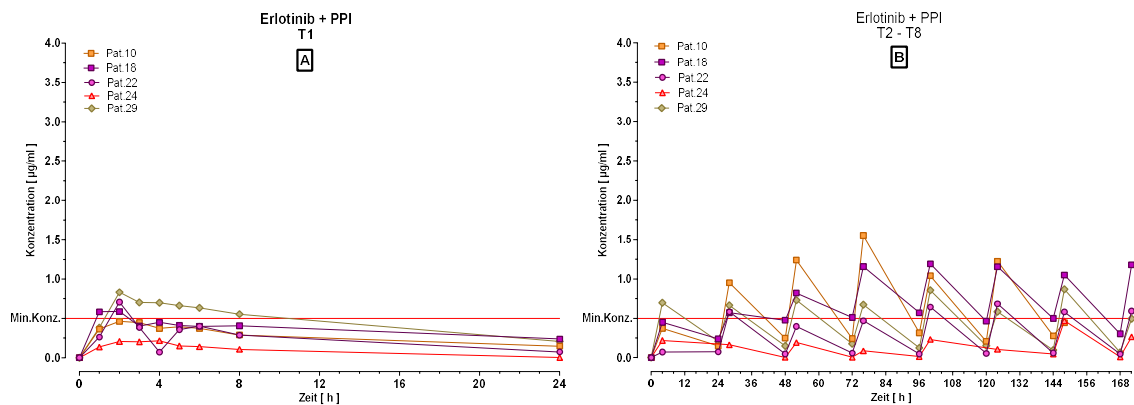


Abbildung 49: Erlotinib Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Patienten mit PPI in der Co-Medikation, während der ersten Therapie Woche, am Tag 1 (A) und von Tag 2 bis 8 (B)

In der Tabelle 73 sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen der Konzentrationsparameter von den Patienten, die an TDM teilgenommen haben, mit oder ohne PPI, dargestellt. Die statistischen Berechnungen, bezogen auf C_{trough} in gesamten Zeitraum des TDMs, zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen den zwei oben genannten Gruppen der Patienten (Tabelle 74).

Ergebnisse

Tabelle 73: Erlotinib Konzentrationsparameter am Tag 1, 2, 8 und über Wochen, Mittelwerten und Standardabweichungen

	mit PPI			ohne PPI	
		MW $\pm$ SD			mean $\pm$ SD
Tag 1, N=5	C _{max} /d1 [$\mu\text{g/mL}$]	1.23 $\pm$ 0.56	Tag 1, N=5	C _{max} /d1 [$\mu\text{g/mL}$]	0.58 $\pm$ 0.24
	AUC _{0-24h} [$\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$]	13.85 $\pm$ 5.83		AUC _{0-24h} [$\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$]	6.77 $\pm$ 3.70
Tag 2, N=5	C _{trough} /d2 [$\mu\text{g/mL}$]	0.35 $\pm$ 0.21	Tag 2, N=5	C _{trough} /d2 [$\mu\text{g/mL}$]	0.17 $\pm$ 0.07
	C _{max} /d2 [$\mu\text{g/mL}$]	1.18 $\pm$ 0.51		C _{max} /d2 [$\mu\text{g/mL}$]	0.59 $\pm$ 0.28
Tag 8, N=5	C _{trough} /d8 [$\mu\text{g/mL}$]	1.04 $\pm$ 0.70	Tag 8, N=5	C _{trough} /d8 [$\mu\text{g/mL}$]	0.14 $\pm$ 0.14
	C _{max} /d8 [$\mu\text{g/mL}$]	1.88 $\pm$ 1.22		C _{max} /d8 [$\mu\text{g/mL}$]	0.60 $\pm$ 0.35
Woche 3-53 N=60	C _{trough} [$\mu\text{g/mL}$]	1.28 $\pm$ 0.64	Woche 3-61 N=78	C _{trough} [$\mu\text{g/mL}$]	0.11 $\pm$ 0.08

Tabelle 74: Ergebnis des t-Tests für alle Wochenproben bezogen auf C_{trough} mit bzw. ohne PPI Co-Medikation

<i>Unpaired t test</i>	
<i>P value</i>	< 0.0001
<i>P value summary</i>	****
<i>Significantly different? (P < 0.05)</i>	Yes

4.5.4 TDM beim Patienten mit erhöhten Bilirubin Werten

Im folgenden Kapitel liegen die Ergebnisse des therapeutischen Drugmonitorings bei dem Patienten mit erhöhten Bilirubin Werten (Kodierung P000) vor. Aus der Tabelle 75, welche die Laborparameter enthält, ist ersichtlich, dass die Bilirubin Werte mehr als 10fach erhöht sind. In der Tabelle 76 befinden sich die Plasmakonzentrationen von Erlotinib und OSI-420, wobei zu betonen ist, dass es sich bei Werten ab 24h um C_{trough} handelt. Die Abbildung 50 zeigt Konzentrations-Zeit-Kurven für ERL, OSI-420 sowie die Summe der beiden.

Tabelle 75: Laborwerte beim P000 (erhöhte Werte rot markiert)

Parameter	Einheit	Referenz-bereich	Therapie mit Erlotinib 150 mg								kein ERL	
			T0	T2	T3	T4	T5	T12	T15	T19	T21	
Bilirubin, gesamt	mg/dL	≤ 1.1	14.15	11.20	11.17	10.55	11.55	13.75	11.27	11.83	15.64	
Bilirubin, direkt	mg/dL	≤ 0.6	11.32			8.37		7.84	8.91			
ASAT (SGOT)	U/L	♂: ≤ 35	130		158		183	293	288	284		
ALAT (SGPT)	U/L	♂: ≤ 45	33		31	37	40	55	61	82	71	
GGT	U/L	♂: 10-55	147			235	273	450	547		505	

Tabelle 76: Konzentration von Erlotinib und OSI-420 beim P000

Zeit [h]	ERL [µg/ml]	OSI [µg/ml]	ERL + OSI [µg/ml]
0	0	0	0
1	1.300	0.022	1.321
2	1.818	0.046	1.864
3	2.053	0.082	2.135
4	1.735	0.093	1.828
6	1.679	0.111	1.790
24	0.828	0.174	1.002
72	1.117	0.393	1.510
96	0.677	0.202	0.879
144	0.902	0.268	1.170
264	1.766	0.242	2.008
336	0.590	0.105	0.695
456	1.404	0.196	1.600
480	2.107	0.637	2.744

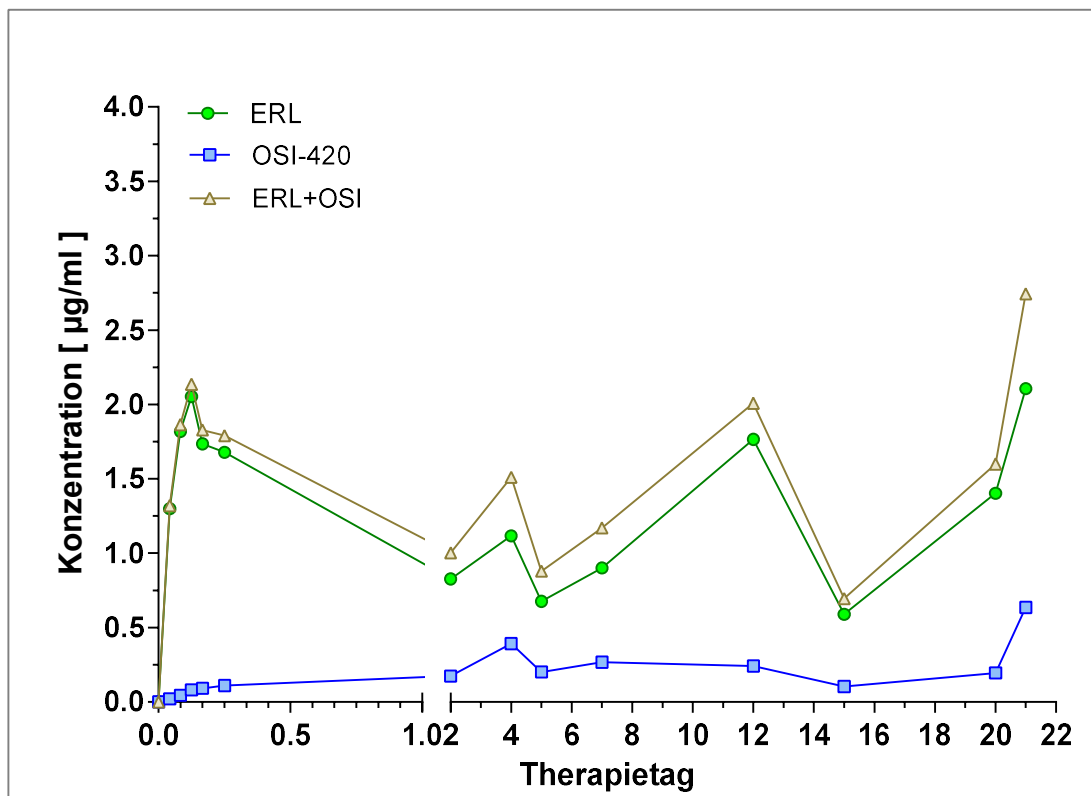


Abbildung 50: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven beim P000

Die Ergebnisse der pharmakokinetischen Berechnungen der gemessenen Plasmakonzentrationen am Tag 1 befinden sich in der Tabelle 77. Dabei wurde die Ein-Kompartiment-Analyse (1-CA) bei Erlotinib und die Nicht-Kompartiment-Analyse (NCA) bei OSI-420 durchgeführt. Die Abbildung 51 zeigt einen Vergleich zwischen den gemessenen Konzentrations-Zeit-Kurven für Erlotinib und OSI-420 und der simulierten Konzentrations-Zeit-Kurve für Erlotinib während der Dauer der Therapie (bis Tag 19).

Ergebnisse

Tabelle 77: Ergebnisse der pharmakokinetischen Berechnungen für Tag 1, die Ein-Kompartiment-Analyse (1-CA) bei Erlotinib und Nicht-Kompartiment-Analyse (NCA) bei OSI-420

Parameters	Units	ERL 1-CA	OSI-420 NCA
Cmax_obs	µg/ml	2.05	0.17
Cmax_calc	µg/ml	1.88	n.c.
Tmax_obs	h	3.00	4.20
Tmax_calc	h	3.14	n.c.
T1/2_abs	h	1.01	n.c.
T1/2_form	h	n.c.	5.10
T1/2_elim	h	17.71	n.c.
AUC_0-24h	h*µg/ml	28.59	2.55
Cl_F_obs	l/h	3.28	n.c.
Vz_F_obs	l	72.00	n.c.

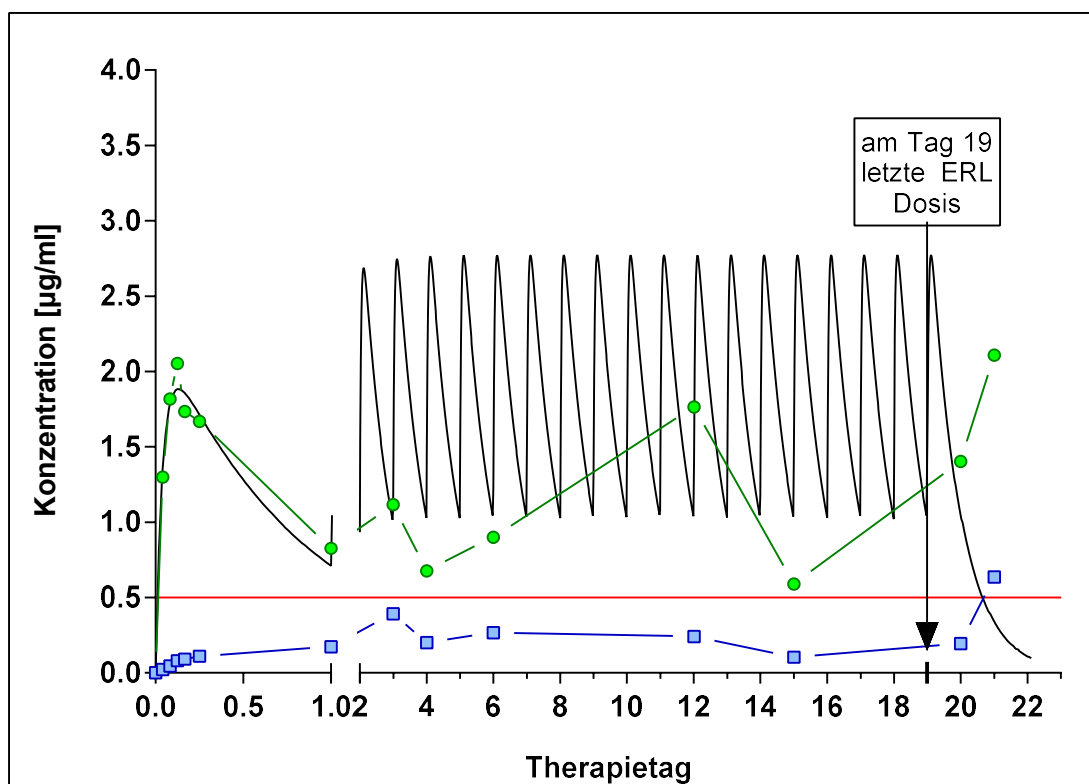


Abbildung 51: Vergleich der gemessenen Konzentrationszeitkurven für Erlotinib und OSI-420 mit der, für Dauer der Therapie, simulierten Konzentrationszeitkurve für Erlotinib

Ergebnisse

Die folgende Abbildung zeigt einen Vergleich zwischen den Laborparametern und den Konzentrationen von Erlotinib und OSI-420 während der Therapie mit Erlotinib.

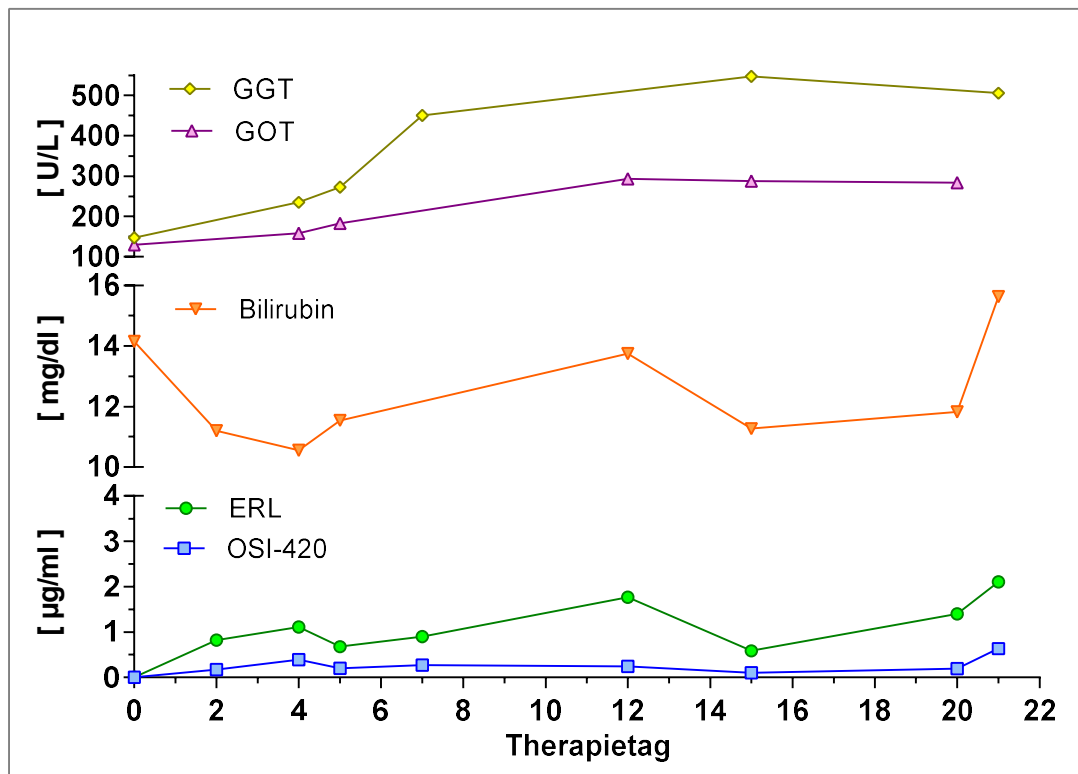


Abbildung 52: Vergleich von Erlotinib und OSI-420 Konzentrationen mit den Blutwerten von Bilirubin und Transaminasen

4.6 Ergebnisse der FORT und FORD Messungen

In den folgenden Kapiteln sind die Ergebnisse der Messungen des oxidativen Stresses als auch der antioxidativen Kapazität der Patienten, die an REBECA Studie teilgenommen haben, enthalten.

In den vorliegenden Tabellen wurden die Ergebnisse der Messungen des oxidativen Stresses (FORT Free Oxygen Radical Test), nach DL geordnet und präsentiert. Diese sind in sogenannten FORT Einheiten dargestellt, wobei 1 FORT Einheit ca. 7,6 $\mu\text{mol/l}$ (= 0,26 mg/l) H_2O_2 entspricht. Wegen unzureichend vorhandenem Probenmaterial wurden die Messungen bei einigen Patienten nicht durchgeführt (leere Stellen in den Tabellen).

Die Abbildung 53 zeigt die graphische Darstellung der FORT-Messungen am Tag 1 für alle gemessenen Patientenproben, aufgeteilt nach DL. Die rot verlaufende Kurve stellt die Mittelwertskurve dar. Das Limit des oxidativen Stresses wurde ebenfalls durch die rote Linie bei 400 FORT gekennzeichnet.

Die drauffolgende Abbildung 54 enthält ebenfalls die graphische Darstellung der FORT-Messungen jedoch vom Tag 2 bis 8 (Abbildung 55).

Die Ergebnisse von den Messungen der antioxidativen Kapazität (FORD Free Oxygen Radical Defence) sind in dem Kapitel 4.6.3 zusammengefasst.

Ergebnisse

Tabelle 78: Rohdaten der FORT Messungen für DL 1, 2, 3 und 4

DL 1 FORT [H ₂ O ₂ equivalents]							
Zeit [h]	Pat.1	Pat.2	Pat.3	Pat.4	Pat.5	Pat.6	Pat.7
0	609	663	772	486	705	623	542
1	623	649	718	392	663	649	528
6	582	615	629	365	623	555	494
24	671	643	718	446	649	568	568
48	629	629	663	514	663	671	534
72	595	738	772	466	705	675	555
96	615	623	663	486	663	697	555
120	629	705	671	405	697	385	555
144	629	649	728	446	705	534	522
172	731	685	679	432	772	649	494

DL 2 FORT [H ₂ O ₂ equivalents]							
Zeit [h]	Pat.8	Pat.9	Pat.10	Pat.11	Pat.12	Pat.13	
0	603	792			460	745	
1	582	752			491	874	
6	500	718			317	345	
24	500	697			426	762	
28					372	800	
48	522	800			418	629	
52					317	671	
72	534	745			466	685	
76					303	615	
96	609	826					
120	542	766					
144	568	800					
168	575	806			394	615	

DL 3 FORT [H ₂ O ₂ equivalents]							
Zeit [h]	Pat.14	Pat.15	Pat.17	Pat.18	Pat.19	Pat.20	Pat.21
0	466	446	786	623	615	677	446
1	494	452	718	705	568	532	414
6	595	562	718	643	575	542	494
24	608	574	698	589	602	555	289
28	595	405	778	562	542	643	325
48	718	480	848	629	560	400	474
52	603	505	772	595	534	555	398
72	635	528	882	768	574	643	440
76	629	440	888	705	542	514	414
168	923	494	923	738	637	486	542

DL 4 FORT [H ₂ O ₂ equivalents]							
Zeit [h]	Pat.22	Pat.23	Pat.24	Pat.28	Pat.27	Pat.29	
0	768	284	200		491	920	
1	782	298	242		552	994	
6	608	261	269		483	661	
28	691	247	228		463	911	
52	588	284	214		541	938	
76	497	386	221		615	1200	
100	519	522	232		526	954	
124	622	528	218		477	554	
148	519	365	311		631	689	
172	560	386	259		657	1083	

Ergebnisse

Tabelle 79: Rohdaten der FORT Messungen für DL 7 und 8

DL 7 FORT [H ₂ O ₂ equivalents]			
Zeit [h]	Pat.30	Pat.31	Pat.32
0	745	677	886
1	809	608	861
6	938	618	1037
28	788	821	821
52	849	518	886
76	717	532	1160
100	708	505	911
124	815	560	634
148	708	643	849
172	898	643	828

DL 8 FORT [H ₂ O ₂ equivalents]			
Zeit [h]	Pat.33	Pat.34	Pat.35
0	769	1003	
1	717	855	
6	911	874	
28	843	1157	
52	1015	1092	
76	843	855	
100	1132	800	
124	732	1083	
148	886	1052	
172	966	1003	

Ergebnisse

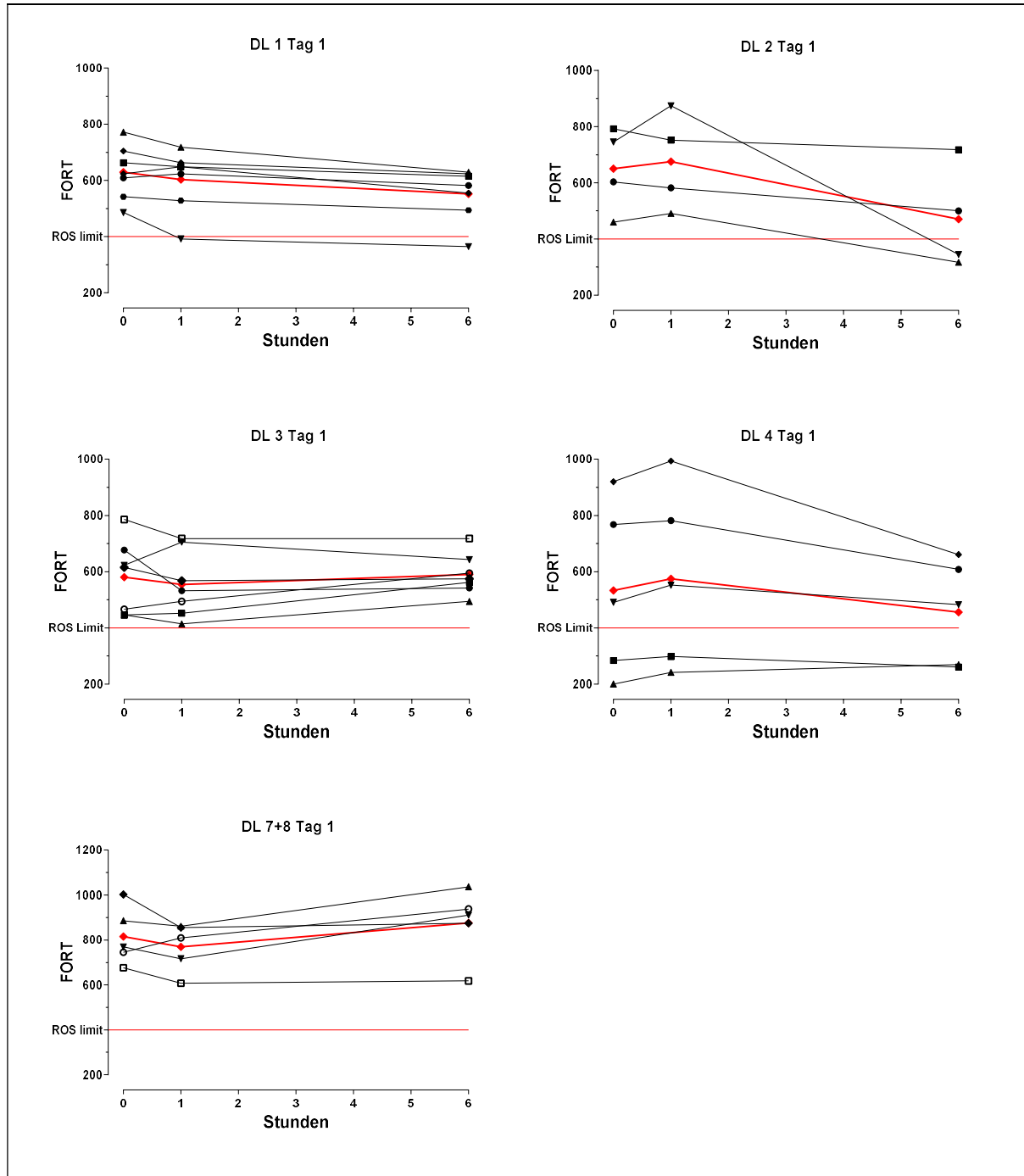


Abbildung 53: Vergleich von FORT Werte am Tag 1 pro Dose Level

Ergebnisse

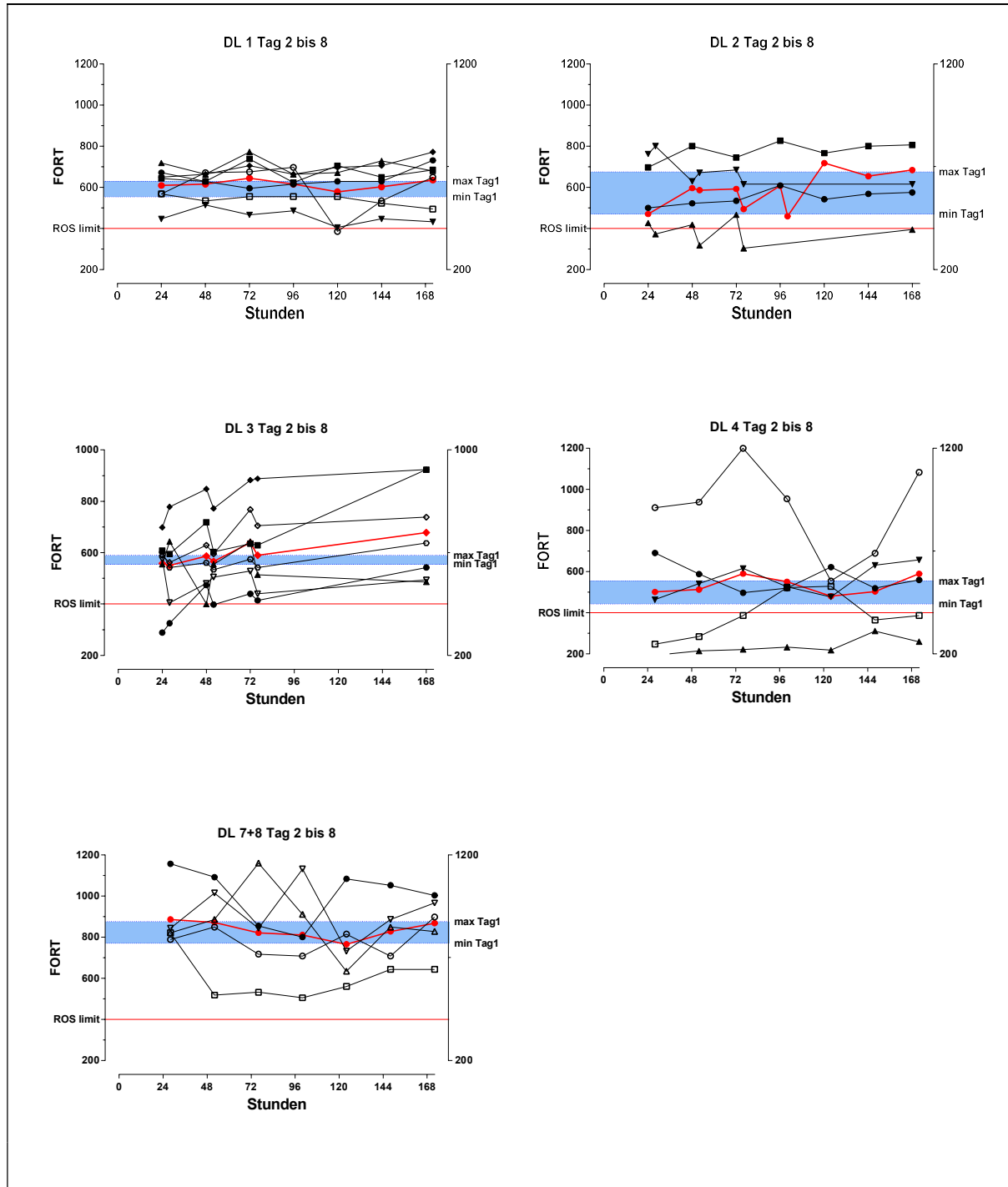


Abbildung 54: Vergleich von FORT Werten am Tag 2 bis 8 pro Dose Level (rote Kurven sind Mittelwerts Kurven)

Ergebnisse

Die Abbildung 55 zeigt die AUC_{FORT} Werte, ausgedrückt als H_2O_2 equivalents $\cdot \text{h}^{-1}$, von allen gemessenen Patienten geordnet nach den Dose levels. Diese stellen die Präsenz bzw. die „Verfügbarkeit“ der ROS im Blut pro Zeit dar.

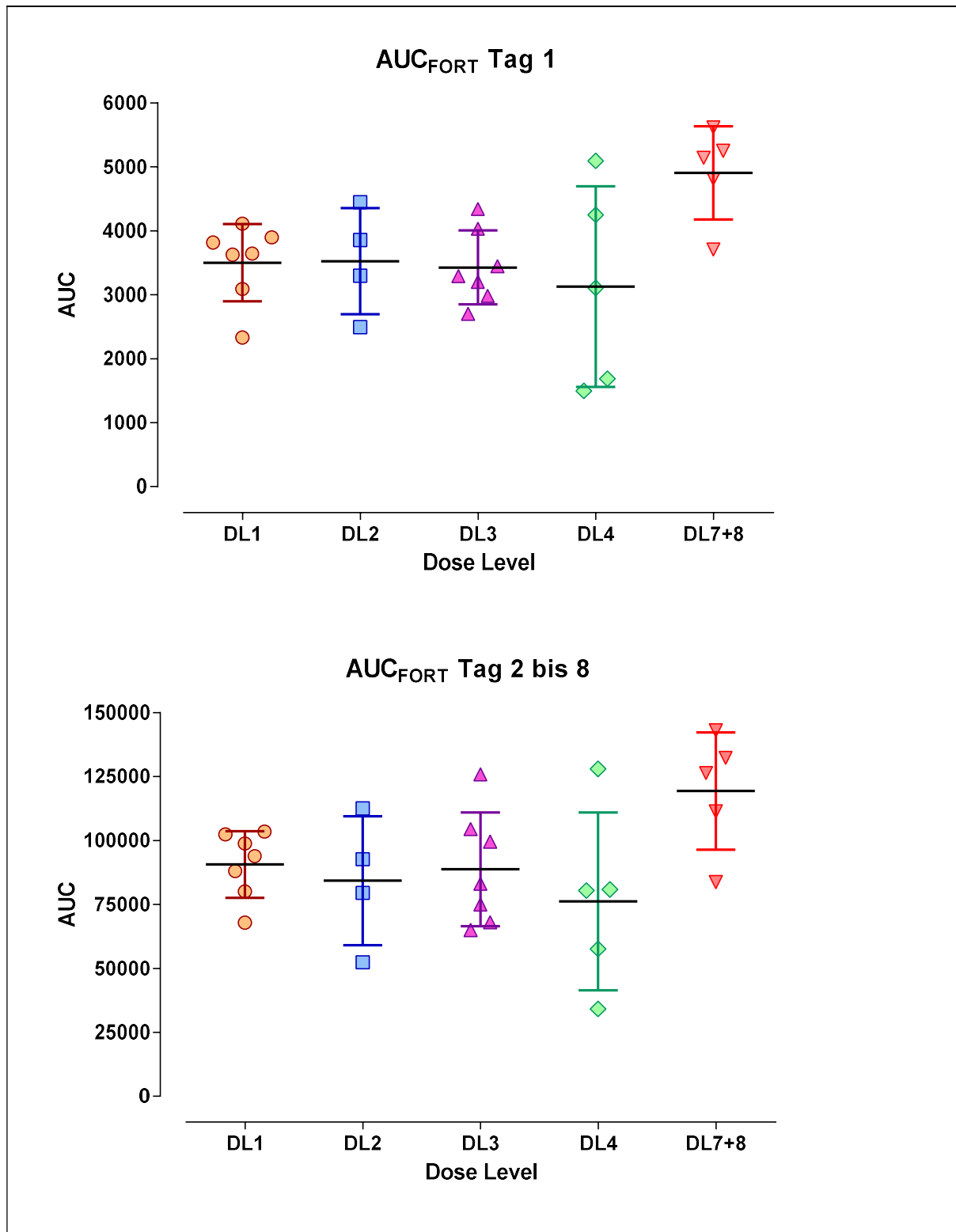


Abbildung 55: Vergleich von AUC_{FORT} für Tag 1 und Tag 2 bis 8 pro Dose Level

Ergebnisse

Die Ergebnisse in der Tabelle 80 und Tabelle 81 präsentieren der statistischen Berechnungen bezogen auf AUC_{FORT} und zeigen sowohl am Tag 1 als auch von Tag 2 bis 8, einen signifikanten Unterschied zwischen DL 3 und DL 7+8, dh. im Falle einer Steigerung der Erlotinib Dosis.

Tabelle 80: Ergebnis des t-Tests für AUC_{FORT} Tag 1, DL3 im Vergleich zu DL7+8

<i>Unpaired t test</i>	
<i>P value</i>	0.0028
<i>P value summary</i>	**
<i>Significantly different? ($P < 0.05$)</i>	Yes

Tabelle 81: Ergebnis des t-Tests für AUC_{FORT} Tag 2 bis 8, DL3 im Vergleich zu DL7+8

<i>Unpaired t test</i>	
<i>P value</i>	0.0423
<i>P value summary</i>	*
<i>Significantly different? ($P < 0.05$)</i>	Yes

4.6.1 Ergebnisse der FORT Messungen bei Patienten mit Erlotinib in der Langzeittherapie

Bei einigen Patienten, die an TDM teilgenommen haben, wurden die FORT Messungen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Messungen befinden sich in der Tabelle 82. Die graphische Darstellung, unterteilt für die Therapiewoche 3 bis 9 und 22 bis 31, ist in der Abbildung 56 präsentiert. Die rot verlaufende Kurve zeigt die Mittelwertskurve.

Tabelle 82: Rohdaten der FORT Messungen bei der Langzeittherapie pro Dose level

Therapie- woche	DL 2 FORT [H ₂ O ₂ equivalents]			Therapie- woche	DL2 Pat.11
	Pat.9	Pat.10	Pat.11		
W15			351	W39	740
W16			338	W40	792
W17			486	W41	685
W18			412	W42	623
W19			371	W43	643
W20			538	W44	745
W21			432	W45	555
W22	394		534	W46	615
W23	452	351	469	W47	289
W24	474	497	317	W48	303
W25	317	466	528	W49	685
W26	442	392	514	W50	705
W27	440	460	497	W51	711
W28	452	422	508	W52	657
W29	337	643	542	W53	657
W30	331	418	575	W55	792
W31	474	255	538	W56	792
W32			548	W57	246
W33			595	W58	725
W34			649	W59	691
W35			408	W60	685
W36			685	W61	718
W37			671	W62	575
W38			609	W63	575

Therapie- woche	DL 3 FORT [H ₂ O ₂ equivalents]				
	Pat.14	Pat.18	Pat.19	Pat.20	Pat.21
W3	494		574	480	494
W4	522	418	623	351	398
W5	566		663	449	432
W6	542	289	663	663	269
W7	615	588	574	528	385
W8	548		534	426	352
W9					283

Ergebnisse

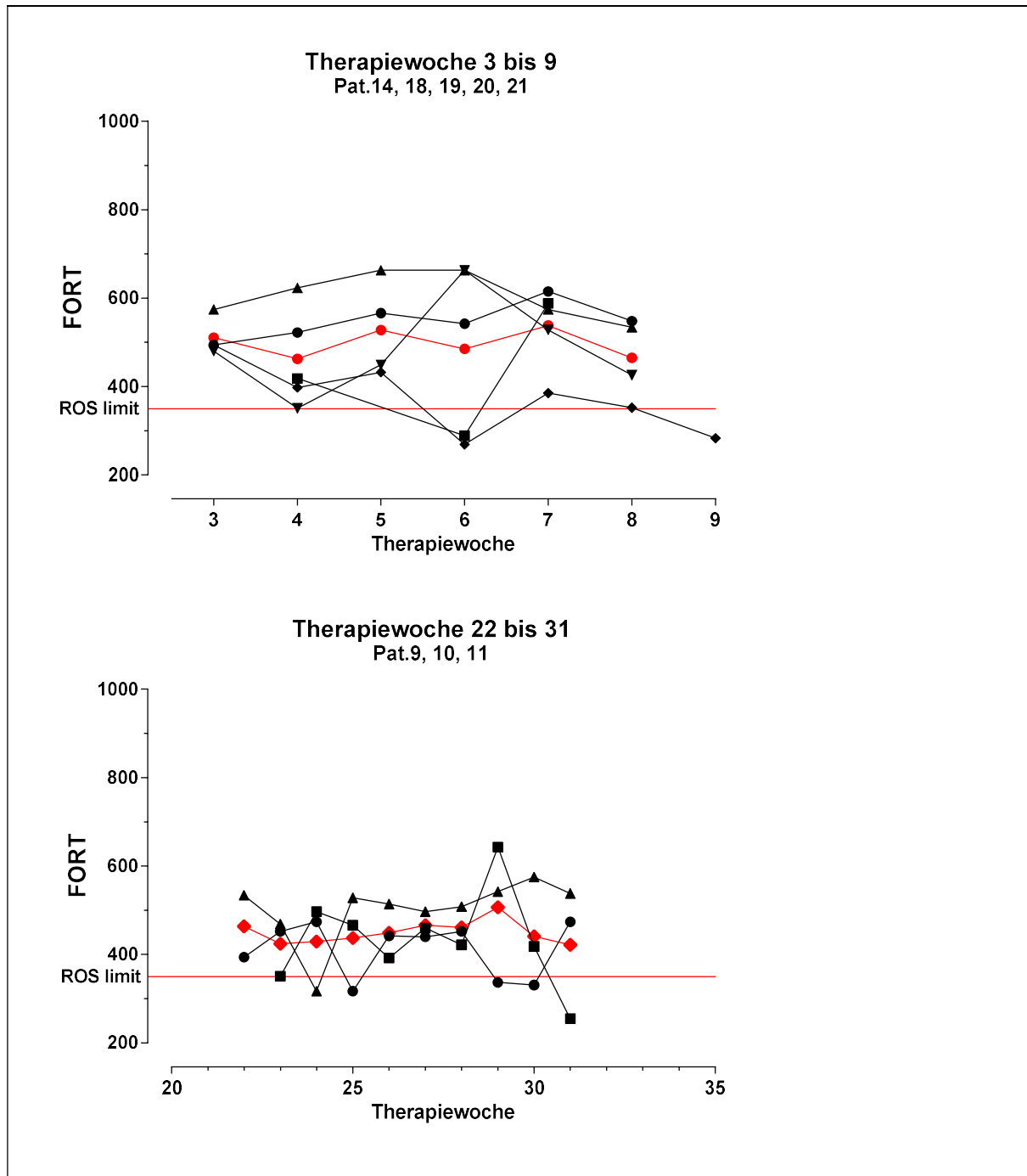


Abbildung 56: FORT Werte bei der Langzeittherapie mit Erlotinib (die rote Kurve ist Mittelwerts Kurve)

Ergebnisse

In der unterliegenden Abbildung 57 ist bei dem Patienten 11 ein direkter Vergleich zwischen Erlotinib Plasmakonzentrationen und FORT Werten für den gesamten Zeitraum des TDMs dargestellt.

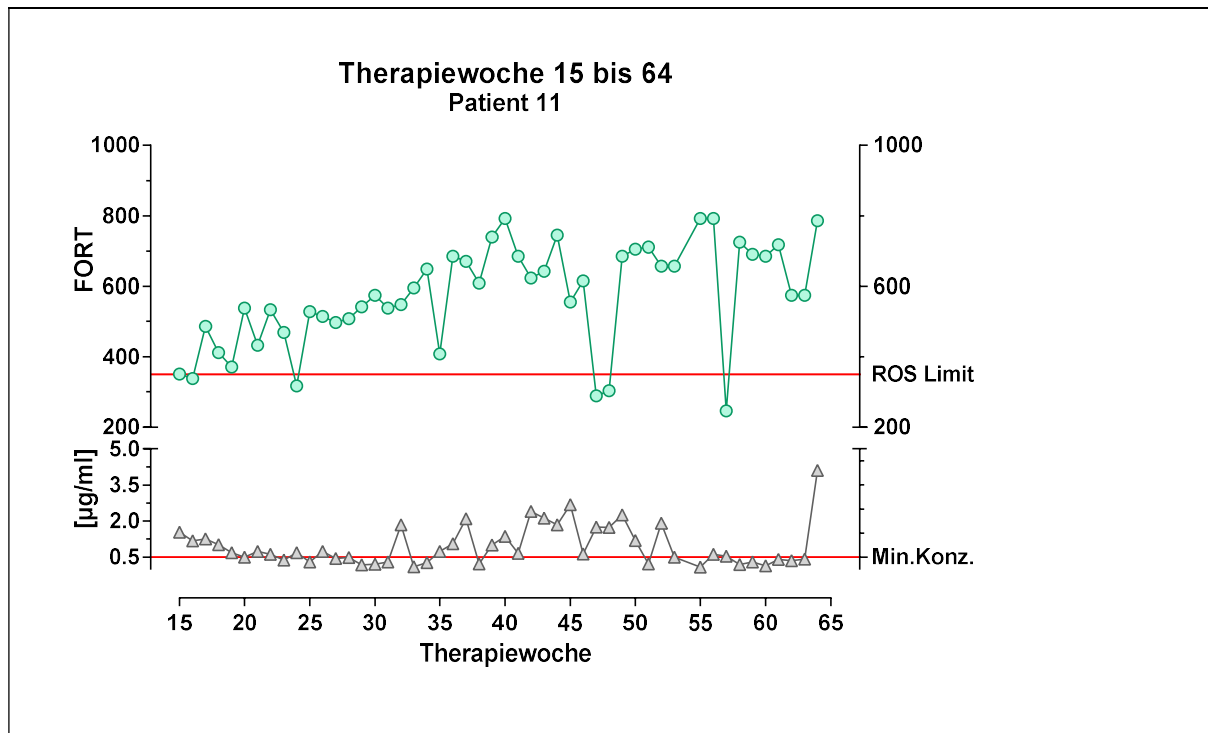


Abbildung 57: Vergleich zwischen Erlotinib Konzentrationen und FORT Werten in der Langzeittherapie bei dem ausgewählten Patient

4.6.2 Ergebnisse der FORT Messungen beim Patient mit erhöhten Bilirubin Werten (P000)

Auch bei dem Patienten mit erhöhten Bilirubin Werten (P000) wurden die FORT Messungen während der Erlotinib Therapie durchgeführt und die Ergebnisse sind in der Tabelle 83 präsentiert. Die graphische Darstellung dieser Daten und ein Vergleich mit Erlotinib Plasmakonzentrationen befinden sich in der Abbildung 58.

Tabelle 83: Rohdaten der FORT Messungen beim P000

Tag	FORT*	Tag	FORT*
4	1111	15	1123
7	1200	20	539
12	1000	21	702
* [H ₂ O ₂ equivalents]			

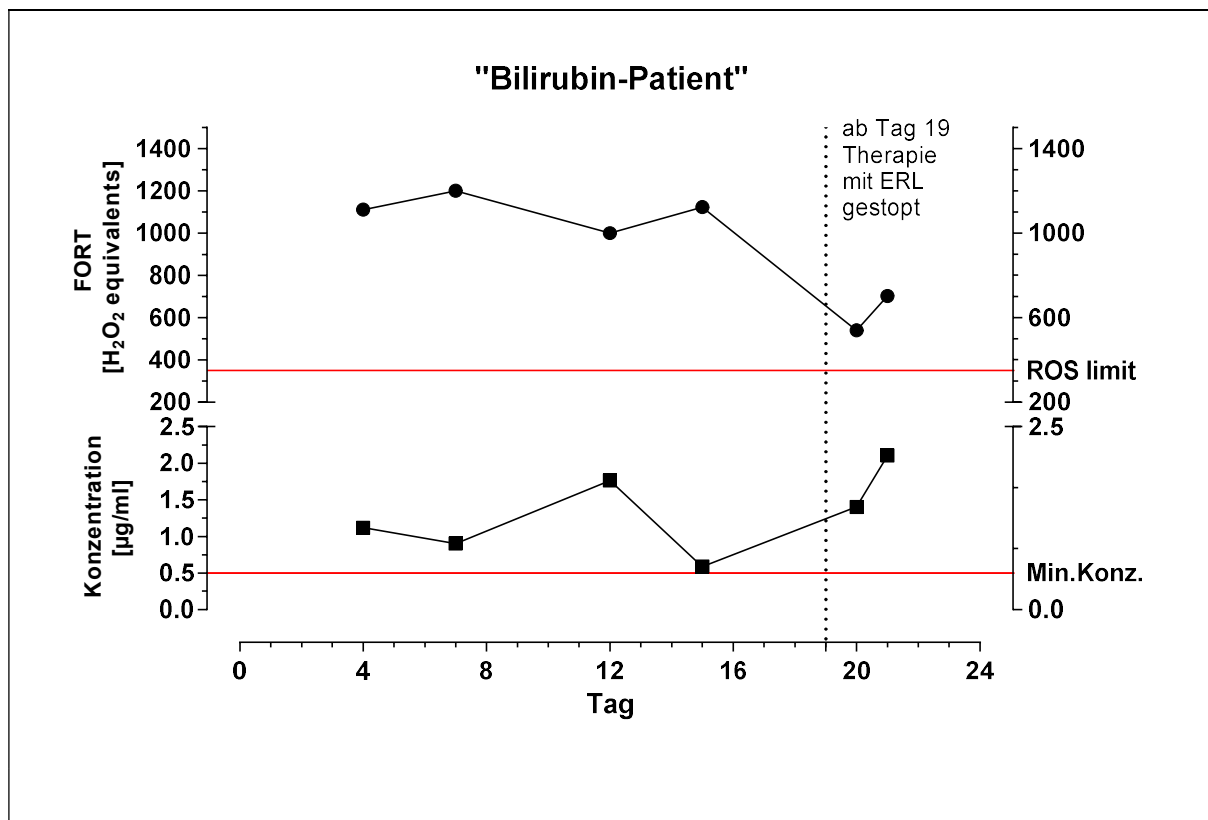


Abbildung 58: Vergleich zwischen Erlotinib Konzentrationen und FORT Werten beim Patient mit erhöhten Bilirubin Werten (P000)

4.6.3 Ergebnisse der FORD Messungen

In vorliegender Tabelle 84 wurden die Ergebnisse der Messungen der antioxidativen Kapazität (FORD Free Oxygen Radical Defence), nach Dose level geordnet, dargestellt. Die wurden am Tag 1 und am Tag 8 vor der Erlotinib Dosierung durchgeführt und sind in mmol/l Trolox-Äquivalente dargestellt, wobei der Referenzbereich zwischen 1.07-1.53 mmol/l Trolox-Äquivalente liegt. Bei einigen Patienten konnten keine Messungen durchgeführt werden (leere Stellen in der Tabelle) weil nicht genug Probematerial vorhanden war.

Tabelle 84: Ergebnisse der FORD-Messungen bei den REBECA-Studie Teilnehmern

	FORD [mmol/l Trolox-Äquivalente]						
DL 1	Pat.1	Pat.2	Pat.3	Pat.4	Pat.5	Pat.6	Pat.7
Tag 1	0.25	0.25	0.66	0.90	0.51	0.88	0.83
Tag 8	0.25	0.68	0.95	0.85	0.83	0.51	0.83
	FORD [mmol/l Trolox-Äquivalente]						
DL 2	Pat.8	Pat.9	Pat.10	Pat.11	Pat.12	Pat.13	
Tag 1	0.81				1.24	0.61	
Tag 8	0.66				1.16	<0.25	
	FORD [mmol/l Trolox-Äquivalente]						
DL 3	Pat.14	Pat.15	Pat.17	Pat.18	Pat.19	Pat.20	Pat.21
Tag 1	0.53	0.65	<0.25	1.11	1.89	0.96	1.31
Tag 8	0.84	0.39	<0.25	0.79	0.95	0.96	1.19
	FORD [mmol/l Trolox-Äquivalente]						
DL 4	Pat.22	Pat.23	Pat.24	Pat.27	Pat.28	Pat.29	
Tag 1	1.27	1.7	1.92	1.43	0.94	0.64	
Tag 8	1.17	1.53	1.98	0.53	<0.25	1.05	
	FORD [mmol/l Trolox-Äquivalente]						
DL 7	Pat.30	Pat.31	Pat.32				
Tag 1	0.64	1.36	0.61				
Tag 8	1.05	1.24	0.78				
	FORD [mmol/l Trolox-Äquivalente]						
DL 8	Pat.33	Pat.34	Pat.35				
Tag 1	1.13	0.79					
Tag 8	0.76	0.59					

Ergebnisse

Die folgende Abbildung 59 zeigt, geordnet nach dem Dose level, die graphische Darstellung der FORD Messungen, die bei den REBECA-Studie Teilnehmern durchgeführt wurden.

Der Referenzbereich ist grün gekennzeichnet und die rote Kurve präsentiert die Mittelwertskurve pro Dose level.

Ergebnisse

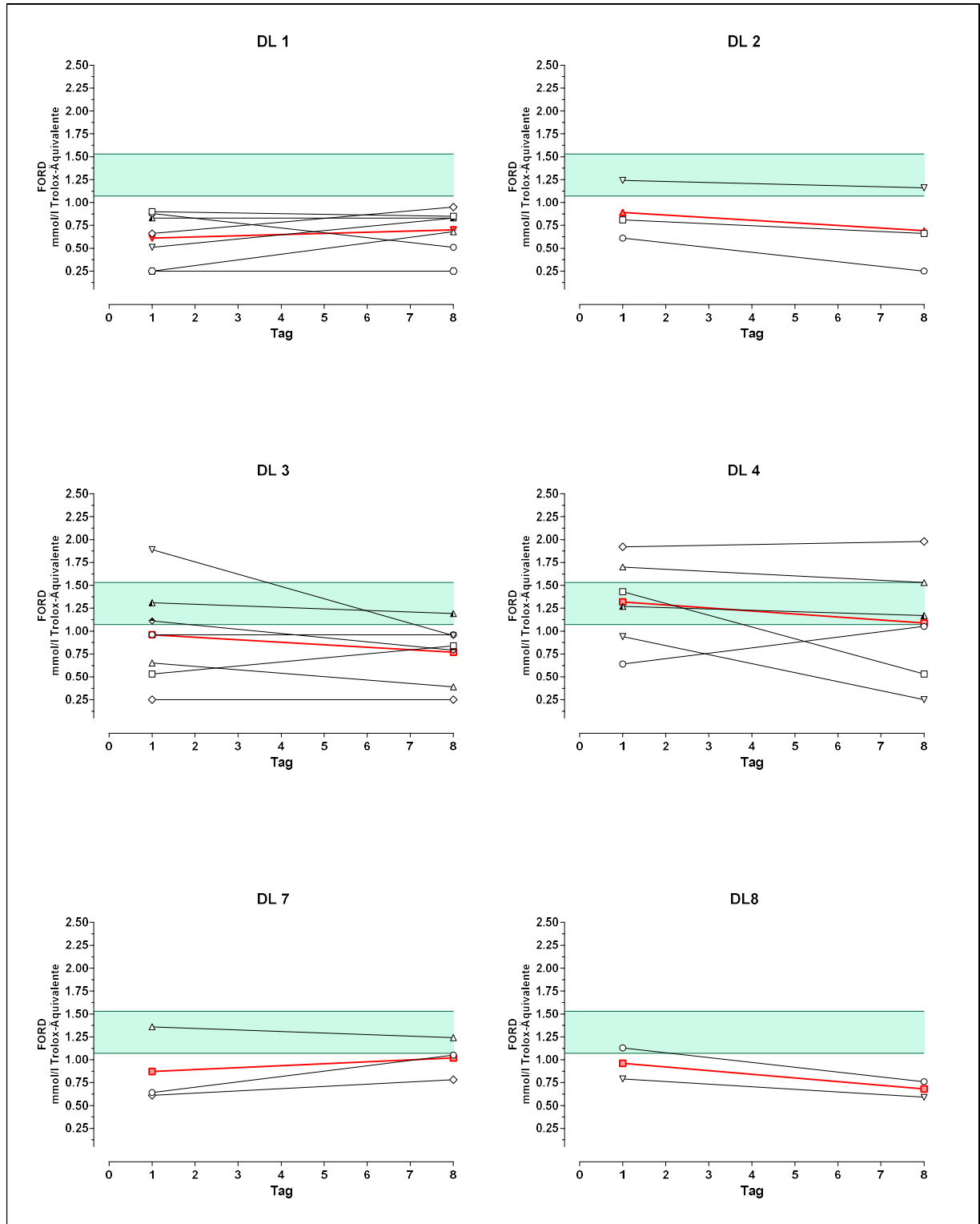


Abbildung 59: Graphische Darstellung der FORD Messungen bei den REBECA-Studie Teilnehmern geordnet nach Dose level

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit, die im Rahmen REBECA Phase 1b klinischer Prüfung entstand, präsentiert die Pharmakokinetik und den Metabolismus von Erlotinib und dessen Metabolit OSI-420 in Kombination mit Bevacizumab und bei Dosisescalation von Capecitabin in Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. Alle drei Wirkstoffe werden bereits erfolgreich in der einzelnen Therapie verschiedener Tumoren eingesetzt. Die oben erwähnte Kombination stellt ein neues chemotherapeutisches Schema in der Behandlung des Pankreaskarzinoms dar. Aus diesem Grund war es notwendig ein therapeutisches Drug Monitoring durchzuführen um mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen näher zu untersuchen und abklären zu können.

Im folgendem werden die einzelnen Dose levels (DL) der Studie besprochen.

Im DL1 sind die Plasmakonzentrationen für jeden Patient dargestellt. Wie aus Abbildung 24 Insert A (Erlotinib Konzentration am Tag 1) ersichtlich ist, wird $C_{\max}$ nach 2 bis 6h erreicht, wobei C_{peak} zwischen 0.3 und 3.7 $\mu\text{g/ml}$ variiert. Bei drei von sieben Patienten ist ein „Rebound Effect“ zu beobachten, der durch Gleichgewichtseinstellung zwischen Blut und Gewebe zu beschreiben ist.

Im Insert C sind Plasmakonzentrationskurven des Metaboliten OSI-420 abgebildet. Auch in diesem Fall konnte in allen Proben der Metabolit nachgewiesen werden. Die Konzentrationszeitkurven sind direkt proportional den Erlotinib Konzentrationszeitkurven, mit Ausnahme des Patienten drei. Überraschenderweise tritt die $T_{\max}$ des Metaboliten OSI-420 fast gleichzeitig mit der von Erlotinib auf. Das deutet auf eine sehr rasche Biotransformation von Erlotinib durch CYP3A4 hin. Generell betragen die Plasmakonzentrationen von OSI-420 rund ein Zehntel des Hauptwirkstoffes, dies wird auch in der Literatur beschrieben. [43]

Insert B zeigt die Plasmakonzentrationen von Erlotinib nach einmaliger täglicher Dosierung im Verlauf von acht Tagen. Daraus ist sichtbar, dass in diesem DL der Steadystate sehr rasch, am Tag 2-3, erreicht wird. C_{trough} liegt bei 0.17 $\mu\text{g/ml}$ und C_{peak} unter 3 $\mu\text{g/ml}$. Bei vier Patienten ist die Fluktuation sehr stark ausgeprägt.

Diskussion

Insgesamt scheint die Variabilität der Plasmakonzentrationen bei Therapietagen zwei bis acht geringer zu sein als beim Tag eins.

Bei OSI-420 wurde ein ähnlicher Konzentrationsprofil beobachtet wie bei Erlotinib, mit Ausnahme von Patient drei, der deutlich erhöhte Plasmakonzentrationen aufweist (Insert D). Wie in der Tabelle 14 zu sehen ist, hat dieser Patient auch sehr hohe Transaminasen-Werten, dies könnte sehr wohl Auswirkungen auf die Erlotinib-Pharmakokinetik haben.

Die Abbildung 25 Insert A zeigt die mittleren Plasmakonzentrationen zusammen mit den Standardabweichungen für die Tage eins bis acht. Die Steadystate-Konzentration wird rasch erreicht und variiert bei 1.2-1.5 µg/ml. Für die Therapieeffizienz ist wesentlich, dass bereits ab dem dritten Tag der Erlotinib Einnahme die erforderliche Threshold-Konzentration von 0.5 µg/ml erreicht wurde, womit eine therapeutisch notwendige Hemmung der Tyrosinkinase ermöglicht wird [64]. OSI-420 weist ein ähnliches Verhalten wie Erlotinib auf, jedoch um Faktor zehn verringert (Insert B).

Im DL2 zeigen die Plasmakonzentrationszeitkurven am ersten Therapietag, sowohl bei Erlotinib als auch bei OSI-420, geringere Variabilität hinsichtlich C_{max} und T_{max} . (Abbildung 26, Insert A und C). Bei den Plasmakonzentrationen von Tag zwei bis acht, (Insert B und D) zeigt sich der Patient neun stark abweichend da er sehr hohe Erlotinib und OSI-420 Konzentrationen aufweist. Der Rest des Kollektivs ist homogen und die Steadystate-Konzentration wird nach drei bis vier Tagen erreicht.

Ähnliches zeigen die Mittelwertskurven mit den Standardabweichungen für beide Substanzen (Abbildung 27). Die SD wäre deutlich geringer wenn die Werte von Patient neun exkludiert werden. Dies ist jedoch laut Studienprotokoll nicht vorgesehen. In diesem DL wurde Threshold-Konzentration von 0.5 µg/ml ab dem dritten Tag erreicht, C_{trough} liegt bei 0.7 µg/ml und C_{peak} bei 1.5 µg/ml.

Wie aus Abbildung 28 ersichtlich ist, zeigen die Patienten im DL 3 sowohl am Tag eins als auch in den Tagen zwei bis acht niedrigere Plasmakonzentrationen von Erlotinib und seinem Metabolit OSI-420 im Vergleich zu den ersten zwei Dose

levels. Allerdings zeigt Patient 17 ab dem siebten Therapietag sehr hohe Werte von beiden Verbindungen auf.

Auch die Mittelwerts Kurven mit den Standardabweichungen belegen dies (Abbildung 29). Hier kann man sehen, dass die C_{trough} erst ab dem fünften Tag die Threshold-Konzentration erreicht und dass sich der Steadystate ab Tag sieben einstellt.

Bei der DL4 zeigte der Patient 28 am ersten Tag (Abbildung 30, Insert A) sehr hohe Plasmakonzentrationen von Erlotinib (C_{max} 2.2 $\mu\text{g/ml}$) im Vergleich zum Rest des Kollektivs. Dieser Patient wurde wegen einem Fehler bei der Blutabnahme ab dem zweiten Therapietag aus allen Berechnungen exkludiert und dies war im Studienprotokoll vorgesehen. Außerdem zeigt noch ein anderer Patient ebenfalls am ersten Tag einen starken Rebound-Effekt (Pat.23).

Die Werte aus dem DL4 sehen in allgemein relativ inhomogen aus, dies könnte jedoch mit dem gesundheitlichen Zustand der Studienteilnehmer zusammenhängen.

Die Mittelwertskurven der Erlotinib Konzentrationen mit den Standardabweichungen in diesem Kollektiv (Abbildung 31) unterscheiden sich überraschenderweise deutlich von den anderen drei. Es ist sehr gut erkennbar, dass die C_{trough} Konzentration während der ersten acht Therapietage nicht die notwendige Threshold-Konzentration von 0.5 $\mu\text{g/ml}$ erreicht. Die Steadystate-Konzentration wird ab dem vierten Tag erreicht und beträgt knapp 1.0 $\mu\text{g/ml}$. Hier stellt sich die Frage ob der allgemein schlechte Zustand der Patienten oder die mitverabreichte Co-Medikation dafür verantwortlich ist.

Im DL7 wurden täglich 150mg Erlotinib an nur drei Studienteilnehmer verabreicht. Interessanterweise, wie aus Insert A und B der Abbildung 32 hervorgeht, resultierte es, sowohl am ersten als auch vom zweiten bis achten Tag, keine höhere Plasmakonzentrationen im Vergleich zu 100mg Erlotinib Dosierung. Im Gegenteil zu den Erwartungen, liegt, wie in der Abbildung 33 zu sehen ist, die Mittelwertskurve am ersten Therapietag unter der Threshold-Konzentration. Auch vom zweiten bis achten Therapietag erreicht die C_{trough} nur knapp die minimale

effektive Konzentration. Das ganze DL zeigt eine geringe Standardabweichung, bedingt durch die niedrige Anzahl der Patienten.

Obwohl im DL8 auch 150mg Erlotinib täglich verabreicht wurden, liegen die Plasmakonzentrationen vollkommen konträr zu DL7. In diesem DL befinden sich ebenfalls drei Patienten und der Unterschied zu DL7 liegt in der Dosierung vom Bevacizumab (DL7: 5 mg/kg KG, DL8: 10 mg/kg KG). Wie aus Abbildung 34 (Insert A und B) ersichtlich ist, liegt die Spitzenkonzentration von Erlotinib bei über 5 µg/ml. Auch die Mittelwertskurve zeigt ähnliches (Abbildung 35). Die C_{trough} erreicht schon nach erstem Therapietag die Threshold-Konzentration und die Steadystate-Konzentration wird ab dem fünften Tag erreicht. Da die Bevacizumab Infusion am Ende des ersten Zyklustags verabreicht wurde, kann deren Einfluss auf die Erlotinib Plasmakonzentrationen an diesem Tag ausgeschlossen werden. Auch aus bisherigen Recherchen und aus den Wirkmechanismen von Bevacizumab und Erlotinib ist so eine gegenseitige Wechselwirkung unwahrscheinlich. Eine denkbare Erklärung wäre das eher fortgeschrittene Krankheitsstadium und die kleine Fallzahl innerhalb des Kollektivs.

Ausgehend von der scheinbaren Enzymaktivität (R_{act}) wird dokumentiert, je höher dieser Wert ist desto mehr Metabolit entsteht aus dem Präkursor. Wie in der Tabelle 51 zu entnehmen ist, sind die R_{act} -Werte von der Capecitabin Dosis offenbar unabhängig, sie liegen zwischen 0.039-0.174. Mit Ausnahme von DL4 liegen die Mittelwerte und Mediane eng zusammen und deuten somit auf eine normale Verteilung hin. Da die Bildung von OSI-420 maximal 10% der Erlotinib Konzentration beträgt, sind diese R-Werte für die pharmakokinetische Beurteilung nicht relevant.

Zusätzlich wurde untersucht ob Erlotinib in-vitro einen Einfluss auf die Metabolisierung von Capecitabin besitzt. Die Ergebnisse zeigen, dass eine enzymatische Wechselwirkung ausgeschlossen werden kann. Dies erscheint auch logisch, da beide Arzneistoffe unterschiedliche Biotransformationswege aufweisen.

Bei der Auswertung von Pharmakokinetikdaten wurden die verschiedene DL's je nach Erlotinib Dosis in zwei Gruppen unterteilt und innerhalb der Gruppe ein Vergleich erstellt. So wurden die DL 1 bis 4 und DL 3 mit 7+8 miteinander verglichen.

Die maximale Plasmakonzentrationen in DL 1 bis 4 zeigte wie in der Abbildung 36 ersichtlich, mit der steigende Capecitabin Dosis in den ersten drei DL's einen abfallenden Trend, der jedoch im DL4 nicht fortgesetzt wurde. Auch eine ANOVA Varianzanalyse zeigte keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 53). Wegen der zu geringen Fallzahl und dem schlechten Zustand der Patienten kann man hier nicht von einer gegenseitigen Wechselwirkung zwischen Erlotinib und Capecitabin ausgehen.

Eine steigende Erlotinib Dosierung von 100 mg (DL3) auf 150 mg (DL7+8) zeigte wie erwartet höhere, maximale Plasmakonzentrationen (Abbildung 37), jedoch keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 55).

Das Verteilungsvolumen (V_d) liegt je nach DL zwischen 100 L und 140 L (Abbildung 38). Dies entspricht einem rund zweifachen Körpergewicht und deutet auf eine ausgeprägte Gewebsaffinität von Erlotinib hin. Zwischen einer 100 mg und 150 mg Erlotinib Dosierung ist kein Unterschied zu erkennen (Abbildung 39), das heißt die Metabolisierung und nicht die Gewebsaffinität ist die geschwindigkeitsbestimmende Kraft für die Verteilung. Dies stimmt auch mit der Gesamtkörperclearance (Cl_{tot}) überein, die in allen ausgewählten Kollektiven (Abbildung 40, Abbildung 41) zwischen 5-10 l/h liegt (Geo.MW 4.5 – 9.8 l/h).

Die mittlere Verweildauer (MRT) von Erlotinib in allen Patienten beträgt 10h und es ist kein deutlicher Unterschied zwischen den DL's oder der Dosis von Erlotinib bzw. Capecitabin erkennbar (Abbildung 42, Abbildung 43).

Die AUC (Area under the curve) Werte in DL1-4 am Tag 1, 2 und 7 liegen ohne große Abweichungen in selben Bereich und zeigen keinen signifikanten Unterschied bei gleicher Erlotinib Dosierung von 100 mg (Abbildung 44, Tabelle 68).

Im Fall einer Erhöhung der Erlotinib Dosis (DL3 vs.DL7+8) ist bei den AUC Werte besonders am Tag 2 und 7 ein deutlicher Unterschied zu erkennen (Abbildung 45). Dieser ist am Tag zwei statistisch signifikant ($p= 0.0258$), Steigung um 116%, (Tabelle 70). Dies entspricht dem Pharmakokinetik-Gesetz von den korrespondierenden Flächen (Dost-Gesetz).

In zweitem Teil der Studie wurde ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM) der Erlotinib Plasmakonzentrationen während einer Langzeittherapie mit Tarceva® durchgeführt. Alle gesammelten Proben von insgesamt fünfzehn Patienten, die unterschiedlich lange Zeit daran teilgenommen haben, konnten analysiert werden. Die Auswertungen haben sich auf die Erlotinib Plasmakonzentrationen konzentriert (Tabelle 72). Der Grund dafür waren die bisherigen Untersuchungen im Rahmen der REBECA-Studie. Aus diesen ging hervor, dass sich die Plasmakonzentrationen der Muttersubstanz ähnlich verhalten haben wie die Plasmakonzentrationen des Metaboliten OSI-420, jedoch sind seine Konzentrationen um ein Zehntel niedriger und deshalb von geringerer Bedeutung für das TDM [43].

Zusätzlich wurde dabei auch die gesamte verabreichte Co-Medikation protokolliert und bezüglich möglicher pharmakokinetischer Auswirkung auf die Erlotinib Konzentrationen (drug-drug interaction, DDI) ausgewertet.

An dem TDM haben insgesamt fünfzehn Patienten aus REBECA Studie teilgenommen. Bei zwei Patienten dauerte das Monitoring über 60 Wochen. Mit Ausnahme von drei Patienten handelt es sich bei allen anderen um die trough Plasmakonzentrationen von Erlotinib (Tabelle 71).

Die Abbildung 46, Insert A-E zeigen die Konzentrationszeitkurven aller Patienten, die an dem TDM teilgenommen haben, geordnet nach dem DL, ohne Rücksicht auf die mitverabreichte Co-Medikation. Es ist gut zu sehen, dass zwischen einzelnen Patienten die Erlotinib Plasmakonzentrationen sehr große Variabilität zeigen. Die Peak-Konzentrationen liegen bis zu 4.0 µg/ml.

Nach der Einsicht in die dokumentierte mitverabreichte Co-Medikation, konnten alle Patienten in zwei Gruppen unterteilt werden und zwar zum einen in die mit

und zum anderen in die ohne PPI Zusatztherapie (Abbildung 47, Insert A bis C). Es wurde festgestellt, dass in den Zeiträumen, in denen neben Erlotinib auch Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) wie Pantoprazol oder Esomeprazol verabreicht worden waren, die C_{trough} von Erlotinib unter der minimalen effektiven Konzentration von 0.5 µg/ml lagen. Aus diesem Grund wurden die Erlotinib Konzentrationen der ersten Therapiewoche von den Patienten dieser zwei Gruppen miteinander verglichen.

Die Abbildung 48 zeigt (Insert A am Tag eins und im Insert B von Tag 2 bis 8) die Konzentrationszeitkurven jener Patienten die keine PPI als Zusatztherapie erhalten haben. Am ersten Tag (Insert A) wurde die Threshold-Konzentration bei drei von insgesamt vier Patienten für mehr als sechs Stunden erreicht. Aus den Plasmakonzentrationszeitkurven von Tag 2 bis 8 (Insert B), dargestellt als C_{peak} und C_{trough} , ist ersichtlich, dass die minimale effektive Plasmakonzentration schon ab dem viertem Therapietag mit Erlotinib erreicht wurde. Die Steadystate-Konzentration stellte sich am sechsten Tag der Erlotinib Gabe ein. Die Steadystate C_{peak} reichte von 1.0 bis 3.6 µg/ml und C_{trough} von 0.7 bis 2.2 µg/ml.

Die Plasmakonzentrationen von der zweiten Gruppe der Patienten, die ab dem ersten Therapietag Erlotinib plus PPI verabreicht bekommen haben, sind in der Abbildung 49 präsentiert. Wie man aus Insert A sehen kann, wurde die Threshold-Konzentration am Tag 1 bei nur einem Patient für vier Stunden erreicht. Die Plasmakonzentrationen sind im Zeitraum vom Tag 2 bis 8, mit Ausnahme eines anderen Patienten, unter der Threshold-Konzentration von 0.5 µg/ml geblieben.

Die Abbildung 47, Insert B zeigt die Plasmakonzentrationszeitkurven während des TDMs über 55 Wochen jener Patienten, die keine PPI als Zusatztherapie erhalten haben. Bei dem Patienten 9 und 11 wurde von Woche 27 bis inklusive 31 die Therapie mit Erlotinib unterbrochen. Während dieser Zeit sank die Erlotinib Plasmakonzentration unter 0.5 µg/ml. Ab der Woche 32 wurde dann die Erlotinib Therapie fortgesetzt und die Plasmakonzentrationen stiegen wieder in den therapeutischen Bereich.

In der Abbildung 47, Insert A sind die Konzentrationszeitkurven von Patienten, die gleichzeitig PPI zur Erlotinib Therapie bekommen haben, dargestellt. Das

Monitoring dauerte über 60 Wochen. Bei dem Patienten 22 handelte es sich in der Woche 13 und 18 um keine C_{trough} -Werte. Bei dem Patienten 11 wurde ab Woche 54 bis zum Ende des TDMs zur Erlotinib Therapie zusätzlich ein PPI verordnet, wodurch der Erlotinib-Spiegel unter $0.5 \mu\text{g/ml}$ sank. Diese Abbildung, in der die Plasmakonzentrationen aller Patienten unter dem Threshold liegen, zeigt eindrucksvoll welchen Effekt die mitverabreichten PPI auf die Erlotinib Plasmakonzentrationen haben.

Diese Ergebnisse sind auch in der Tabelle 73 mit den Mittelwerten und Standardabweichungen dargestellt und der statistisch signifikanter Unterschied ist deutlich zu sehen (Woche 3-60, C_{trough} $p < 0.001$; 95% CI, 0.97-1.25) (Tabelle 74).

Aus oben beschriebener Untersuchung kann man sagen dass Erlotinib, auch wennes über längere Zeitraum gegeben wird nicht im Blut angereichert wird. Seine Plasmakonzentrationen unterliegen einer hohen Variabilität zwischen einzelnen Patienten, was einerseits dem Allgemeinzustand und dem Stadium der Erkrankung zuzuschreiben ist, anderseits im problematischen pharmakokinetischen Verhalten des Arzneistoffes Erlotinib liegt.

Die gleichzeitige Verabreichung von PPI während kontinuierlicher Erlotinib-Therapie führte zu erniedrigten Erlotinib Plasmakonzentrationen, die unter der Threshold-Konzentration von $0.5 \mu\text{g/ml}$ lagen. Im Prinzip handelt es sich hier um eine reine physiko-chemische Wechselwirkung, die auf eine Reduktion der Löslichkeit und der Dissoziationskonstante (pK_a) von Erlotinib basiert. Erlotinib hat eine pK_a von 5.4 und zeigt die beste Löslichkeit bei einem pH-Wert von 2. [48] Durch die Wirkung von PPI wird der gastrointestinalen pH-Wert auf 5 erhöht und dadurch die Dissoziation und die Bioverfügbarkeit von Erlotinib drastisch reduziert. [44,45]. Wegen der langen Wirkdauer der PPI ist auch eine zeitversetzte Gabe nicht sehr sinnvoll. Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Verabreichung dieser Arzneistoffe vermieden werden. Aus dem oben beschriebenen ist auszugehen dass die H_2 -Antagonisten und die Antazida ähnliche Wirkung auf die Resorption von Erlotinib zeigen und sollten deshalb, wenn notwendig, mindestens 4 Stunden vor oder 2 Stunden nach der Erlotinib Dosis eingenommen werden [44,47].

Die vorliegenden Daten stellen ein klassisches Beispiel für eine klinisch äußerst relevante pharmakokinetische Wechselwirkung dar. Sie zeigen auch dass ein TDM von Erlotinib, besonders im Fall einer Kombinationstherapie mit PPI oder mit anderen Medikamenten, die ein Potenzial für physiko-chemische oder pharmakokinetische Wechselwirkungen haben, wichtig ist damit die notwendige minimale effektive Plasmakonzentration gesichert ist und somit eine effektive Therapie ermöglicht wird.

Wie bereits erwähnt, wurde das therapeutische Drug Monitoring nicht nur während der Langzeittherapie mit Erlotinib durchgeführt, sondern auch bei einem Patient mit erhöhten Bilirubin Werten.

Wie man aus der Tabelle 75 und der Abbildung 52 sehen kann, waren bei diesem Patienten, schon vor dem Beginn der Therapie mit Erlotinib, die Werte von Bilirubin und Transaminasen (GOT und GGT) relativ stark erhöht. Während der Erlotinib Gabe blieb der Bilirubin Wert konstant hoch und die Werte der Transaminasen nahmen kontinuierlich zu. Die pharmakokinetischen Berechnungen für den ersten Therapietag wurden bei Erlotinib als Nicht-Kompartiment- (NCA) und Ein-Kompartiment-Analyse (1-CA) durchgeführt, und bei OSI-420 nur als NCA (Tabelle 77). Die Ergebnisse der NCA zeigen, dass Erlotinib schnell, mit einer Absorptionshalbwertszeit von 1.01 h, absorbiert wurde. Die maximale Plasmakonzentration wurde nach 3 h erreicht und betrug 2.05 µg/ml und die AUC_{0-24h} 28.6 h*µg/ml. Bei der 1-CA wurden ähnliche C_{max} von 1.88 µg/ml und T_{max} von 3.14 h berechnet. Diese Ergebnisse entsprechen den Literaturdaten [51,80]. Beim OSI-420 wurde die maximale Plasmakonzentration von 0.17 µg/ml nach 24h (T_{max}) gemessen und die Entstehungshalbwertszeit ($T_{1/2_form}$) betrug 5.1h.

Von Tag 2 bis 15 wurde immer die C_{trough} , die Konzentration unmittelbar vor der nächsten Erlotinib Dosis, gemessen (Abbildung 50). In dieser Zeit reichte die C_{trough} von 0.68 bis 1.77 µg/ml bei Erlotinib und bei OSI-420 von 0.1 bis 0.4 µg/ml. Die Therapie wurde nach 19 Tage wegen dem schlechten Zustand des Patienten abgebrochen. Trotzdem stiegen die Erlotinib und OSI-420 Konzentrationen am folgenden Tagen stark an (C_{ERL_T21} =2.11 µg/ml; $C_{OSI-420_T21}$ = 0.64 µg/ml).

Anhand der Daten aus der 1-CA Berechnungen für den Tag 1, wurde die pharmakokinetische Simulation der Plasmakonzentrationen von Erlotinib für die ganze Therapiezeit (19 Tage) durchgeführt. Wie aus Abbildung 51 ersichtlich, wurde die Steadystate-Konzentration nach ca. 5 Tage erreicht und fluktuierte zwischen 1.0 und 2.8 µg/ml. Nach der letzten Erlotinib Dosis am Tag 19 sank die Simulationskurve stark ab. Bei diesem Patient passierte das nicht, sondern das Gegenteil tritt ein, die Plasmakonzentrationen von Erlotinib und von OSI-420 stiegen stark an. Der Anstieg der Erlotinib Konzentration könnte im Zusammenhang mit dem allgemein schlechten Zustand des Patienten und die dadurch verursachte Reduktion der Eliminationsvorgänge stehen. Auch bei OSI-420 könnten die ebenfalls veränderten Metabolisierungsvorgänge und die angestiegene Aktivität vom CYP3A4 und CYP1A2 Enzymen dafür verantwortlich sein.

In der Literatur wurden einige Fälle von Leber-Toxizität unter Erlotinib Therapie beschrieben. [68,69] In allen Fällen wurden Laborparameter genau kontrolliert und/oder bildgebende Diagnostik angewendet, aber leider kein TDM durchgeführt. Aus diesem Grund war nicht bekannt, wie sich die Konzentrationen von Erlotinib und seinem Metabolit unter solchen Bedingungen verhalten. Laut der Fachinformation von Tarceva® ist die Therapie mit Erlotinib bei schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen und bei mäßigen sollte beim Auftreten der Nebenwirkungen unterbrochen werden. [47,51] Die oben beschriebene Untersuchung, wurde zwar bei einem Patienten durchgeführt, zeigte aber dass diese Warnung nicht generell angewendet werden kann. In solchen Fällen wäre das TDM von Erlotinib sehr sinnvoll, um einerseits eine Dosisadaptierung durchzuführen, damit die minimale effektive Plasmakonzentration und die Hemmung der Tyrosinkinase gesichert sind und andererseits den Bedarf eines frühzeitigen Therapieabbruchs rechtzeitig zu erkennen.

Weiters wurde im Rahmen der Dissertation der oxidative Stress als auch die antioxidative Kapazität der Patienten, die an REBECA Studie teilgenommen haben, bestimmt.

Die Ergebnisse der FORT (Free Oxygen Radical Test) Messungen am Tag 1 zeigen, wie in der Abbildung 53 ersichtlich, dass die OS Werte bei allen Patienten,

in allen Dose levels, sehr stark erhöht sind. Die Ausnahme sind zwei Patienten im DL4, Patient 23 und 24. Die mittlere ROS Werte schwanken zwischen 600 und 800 FORT, was dem doppelten ROS-Limit entspricht. Ein Trend zur Zunahme oder Abnahme dieser Werte, während des ersten Therapietages mit Erlotinib, ist nicht eindeutig zu erkennen. Es ist aber sehr gut zu sehen, dass die Werte auch schon Pre-Dose stark erhöht sind. Das bedeutet dass nicht nur Erlotinib dafür verantwortlich ist, sondern dass die Erhöhung auch Tumor bedingt ist. [37,70]

Wie man in der Abbildung 54 sehen kann, setzt sich der Trend von Tag 1, mit hohen ROS Konzentrationen im Blut, bei allen Patienten auch während der ersten Therapiewoche fort. Die mittlere ROS Konzentration von Tag 2 bis 8 liegt im Bereich des Minimums/ Maximums von Tag 1 (blaue Fläche in der Abbildung). Nur im DL3 sind deutliche Abweichungen zu erkennen. Im DL4 liegen die ROS-Werte eines Patienten (Pat.24) weiterhin in normalen Bereich.

Aus den oben beschriebenen Ergebnissen wurden die AUC Werte, ausgedrückt als $\text{H}_2\text{O}_2 \text{ equivalents} \cdot \text{h}^{-1}$, für jeden Patient berechnet (Abbildung 55). Damit wurde die Präsenz, die „Verfügbarkeit“ der ROS im Blut pro Zeit dargestellt. Die AUC-Werte der FORT Messungen bei den DL1-4 liegen am Tag 1 im Bereich von 3000 bis 4000 Einheiten. Von Tag 2 bis 8, nach wiederholter Erlotinib Gabe, befinden sich die Werte im Bereich von 75000 bis 100000 Einheiten und sind deutlich höher als am Tag eins.

Interessanterweise führt die Erhöhung der Erlotinib Dosis von 100 mg pro Tag (DL3) auf 150 mg (DL7+8) zu einer starken Steigerung der AUC_{FORT} -Werte. Dieser Unterschied zwischen DL3 und DL7+8 ist sowohl am Tag 1 ($p < 0.003$), als auch am Tag 2 bis 8 ($p < 0.042$) signifikant (Tabelle 80, Tabelle 81).

Durch die beschriebenen Ergebnisse, namentlich die Erhöhung der ROS-Konzentrationen und AUC_{FORT} -Werte von Tag 2 bis 8 im Vergleich zum Tag 1, wird bei gleichbleibender Erlotinib Dosis gezeigt, dass nicht nur der Tumor selbst für den oxidativen Stress verantwortlich ist, sondern auch die Erlotinib Therapie. Dies ist nach der Erhöhung der Erlotinib Dosis, welche zu einer Steigerung des oxidativen Stresses und damit zu einer höheren Radikal Belastung führte, noch deutlicher zu sehen.

Diskussion

Eine Erklärung dafür wäre der oxidative Arzneistoffmetabolismus, der für die Radikalbildung mitverantwortlich ist. Erlotinib wird bekannter Weise auf oxidativem Weg über CYP-Enzymen, hauptsächlich CYP3A4, metabolisiert. Durch die Metabolisierungsvorgänge, bei denen Sauerstoff verbraucht wird, kommt es zu Nebenreaktionen aus denen eine ROS Bildung resultiert. [71]

Um zu sehen wie sich die ROS-Werte bei längerer Therapie mit Erlotinib verhalten, wurden bei ausgewählten Patienten aus dem TDM die FORT-Messungen über Wochen durchgeführt (Tabelle 82). Die Ergebnisse sind in der Abbildung 56 dargestellt. Aus diesen Ergebnissen, welche in die Therapiewochen 3-9 und 22-31 unterteilt sind, ist ersichtlich, dass die Mittelwertskurve im Bereich von ca. 500 FORT liegt. Nur bei dem Patienten 11 (Abbildung 57) konnten die Messungen, im Laufe der 50 Wochen durchgeführt werden. Die Abbildung zeigt, dass die ROS Belastung im Laufe der Erlotinib Therapie kontinuierlich zunimmt und das Maximum ca. ab Woche 50 erreicht ist. Die Radikalkonzentration im Blut bleibt ab diesem Zeitpunkt konstant. Lässt man die FORT Messungenauigkeiten (3 Punkte unter ROS-Limit) außer Acht, zeigt sich, dass der Anstieg der ROS-Werte ab der Woche 30 in Abhängigkeit mit der steigenden Erlotinib Konzentration im Blut verläuft.

Auch beim Patienten mit erhöhten Bilirubin Werten wurden die FORT-Messungen im Verlauf von drei Wochen durchgeführt (Tabelle 83). Wie man in Abbildung 58 sehen kann, weist dieser Patient sehr hohe ROS Werte, bis 1200 FORT, auf. Die Erlotinib Therapie wurde bis inklusive Tag 19 durchgeführt und anschließend abgebrochen. Der Anstieg der Erlotinib Konzentration im Blut (Abbildung 58), trotz des Absetzens des Präparats, deutet auf ein Versagen der Eliminationsvorgänge hin, die durch den pathologischen Status des Patienten verursacht sind. Da die Metabolisierungsvorgänge durch ein multiples Organversagen gestoppt werden, könnten diese Vorgänge für den Rückgang der ROS Werte verantwortlich sein.

Wie schon erwähnt, wurden auch Messungen zur Bestimmung der antioxidativen Kapazität, FORD-Messungen (Free Oxygen Radicals Defence), durchgeführt. Diese wurden am Tag 1 und am Tag 8, vor der Erlotinib Gabe, bei den gleichen Patienten, bei denen auch die FORT-Messungen durchgeführt wurden, ermittelt (Tabelle 84). Die Werte schwanken zwischen LOQ (<0.25) und 1.98 mmol/l

Trolox-Äquivalente. Wie in der Abbildung 59 dargestellt, sind die FORD Werte in allen Dose levels niedrig und liegen in kritischem Bereich. Die Ausnahme bilden zwei Patienten, Pat.23 und Pat.24, im DL4, welche eine sehr hohe antioxidativen Kapazität aufweisen. Diese Werte passen sehr gut zu ihren FORT-Werten (Abbildung 53, Abbildung 54), welche am ersten und am achten Therapietag im normalen Bereich von unter 350 FORT lagen. Bei fast allen anderen Patienten kann man sogar einen Abfall der antioxidativen Kapazität während der ersten Therapiewoche sehen. Das und die allgemein sehr schlechten FORD-Werte des ganzen Kollektivs bestätigen die hohen FORT-Werte bzw. die hohe Radikalbelastung im Blut.

Die erhöhten ROS Werte, welche aus den Messungen des oxidativen Stress hervorgegangen sind, können einerseits durch die Arzneimitteltherapie verursacht sein und / oder andererseits durch den Tumor selbst. Dieses Monitoring bestätigt, dass die erhöhte Radikalbelastung im Körper durch verschiedene Faktoren ausgelöst wird.

6 Conclusio

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit dem Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) des Tyrosinkinaseinhibitors Erlotinib. Die Analysen und Auswertungen wurden im Rahmen einer multizentrischen klinischer Phase 1b Prüfung über eine neue Dreierkombination zur Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms durchgeführt (EUDRACT #2008-004444-36). Ziel einer Phase I klinischen Prüfung ist die Ermittlung der sicheren und effektiven Dosis zur Behandlung der Patienten, eine therapeutische Zielsetzung ist dabei nicht gegeben. TDM verbunden mit pharmakokinetischer Auswertung kann jedoch wertvolle Information über das Schicksal eines Arzneistoffs im Patienten liefern. In der vorliegenden Untersuchung wurde dieses Monitoring zur Kontrolle der Plasmakonzentrationen von Erlotinib und seinem Hauptmetaboliten OSI-420 bei der Dosisescalation von Capecitabin und Erlotinib verwendet. Zusätzlich wurde überprüft, ob mitverabreichte Arzneistoffe wie Bevacizumab in unterschiedlicher Dosierung einen Einfluss auf das Erlotinib Schicksal im Menschen besitzen. Insgesamt kamen vier dose levels von Capecitabin, zwei von Erlotinib und zwei von Bevacizumab zum Einsatz. Durch die Vermessung der Plasmakonzentrationen von Erlotinib und seinem Hauptmetaboliten konnte in der statistischen Auswertung (t-test Student, Anova Varianzanalyse) ein pharmakokinetischer Einfluss durch die Dreierkombination auch bei unterschiedlicher Dosierung ausgeschlossen werden. Dies ist für eine sichere und effektive Chemotherapie von klinisch extrem wichtiger Bedeutung. Durch die Dosissteigerung von Erlotinib konnte ein signifikanter Unterschied ($p=0.026$) in der Bioverfügbarkeit, (als AUC), zwischen diesen zwei Dose levels festgestellt werden.

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurde an ausgewählten Patienten ein TDM von Erlotinib über einen längeren Zeitraum (mehrere Monate bis zu einem Jahr) durchgeführt. Bis dato gibt es keine Information über die Plasmakonzentrationen von Erlotinib nach täglicher Gabe über diesen langen Zeitraum. Die erste wichtige Erkenntnis ist, dass Erlotinib nicht im Blut der Patienten kumuliert und somit keine toxische Konzentration erreicht. Im Zuge dieses Monitorings wurde festgestellt, dass die Plasmakonzentrationen von

Erlotinib drastisch absinken, wenn gleichzeitig Protonenpumpeninhibitoren (PPI) verabreicht werden. Der Unterschied zwischen diesen zwei Kollektiven, mit und ohne PPIs, in der Erlotinib Konzentrationen, die über 60 Wochen gemessen wurden, war hoch signifikant (Woche 3-60, C_{trough} $p=0.001$). Offenbar handelt es sich hier um eine physikochemische Wechselwirkung, wobei durch Erhöhung des pH Wertes im Magen die Resorption von Erlotinib mehr oder weniger gestoppt wird. Dies führt zu Plasmakonzentrationen von unter 0.5 µg/ml, womit keine Hemmung der Tyrosinkinase mehr erfolgt. Ohne TDM wäre diese Interaktion unentdeckt geblieben: es ist daher unumgänglich, bei einer Erlotinib Therapie ein TDM durchzuführen, wenn gleichzeitig die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren überlegt wird.

Eine weitere Anwendung des TDMs erfolgte durch Überwachung eines Patienten mit hohen Bilirubin Werten. In derartigen Fällen wird die Gabe von Erlotinib aus Sicherheitsgründen sehr restriktiv gehalten. Die Plasmakonzentrationen wurden von Tag eins für die nächsten zwei Wochen hochgerechnet und durch Blutproben über mehrere Tage überprüft. Die Vermessung der Plasmakonzentrationen von Erlotinib bei erhöhtem Bilirubin zeigte in diesem Patienten keine signifikante Veränderung (Erhöhung) auf. Somit konnte ein weiteres Argument für ein erfolgreiches TDM erbracht werden.

Im letzten Teil der vorliegenden Dissertation erfolgt die Vermessung von reaktiven Sauerstoffspezies und zusammen mit der antioxidativen Kapazität im Blut der Patienten. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Patienten durchwegs einen hohen oxidativen Stress aufweisen (= Dysbalance zwischen Radikalbelastung und Entgiftungssystemen des Menschen). Dieser oxidative Stress ist einerseits durch die Erkrankung, andererseits aber auch durch die Erlotinib Verabreichung bedingt. Erlotinib unterliegt einem oxidativen Metabolismus (CYP3A4), wodurch kontinuierlich Sauerstoffradikale als Nebenreaktion gebildet werden. Werden diese durch enzymatische oder andere Faktoren nicht eliminiert, entsteht oxidativer Stress. Dies konnte durch Korrelation der Erlotinib Plasmakonzentrationen mit dem Radikalgehalt im Blut sehr schön dokumentiert und auch im Fall einer Dosisescalation von Erlotinib bestätigt werden. Dabei wurde zwischen der zwei dose levels ein signifikanter Unterschied bei den AUC_{FORT} Werten, die eine

Conclusio

Radikalpräsenz im Blut pro Zeit darstellen, festgestellt ($AUC_{\text{FORT_T1}} p=0.003$; $AUC_{\text{FORT_T2-8}} p=0.042$).

Soweit bekannt, ist dies das erste Mal, dass im Rahmen einer Chemotherapie des Pankreaskarzinoms der oxidative Stress quantifiziert wurde. Für eine detaillierte Beurteilung der therapeutischen Auswirkung von oxidativen Stress und seiner Genese wären daher weitere Untersuchungen wünschenswert.

Die vorliegende Arbeit beweist dass TDM nach unterschiedlichen Dosierungen eines Arzneistoffes sehr wichtig ist um eine mögliche Nichtlinearität aufzuzeigen. TDM ist ein sehr nützliches Tool um bei neuen Kombinationstherapien die Sicherheit und Effizienz beurteilen zu können.

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation wurde, im Rahmen des therapeutischen Drug Monitorings (TDM), die Pharmakokinetik von Erlotinib und seinem Hauptmetabolit OSI-420 in einer neuen Kombination mit Capecitabin und Bevacizumab bei der Therapie des Pankreaskarzinoms untersucht. Dabei wurde eine Dosisescalation von Capecitabin in vier und von Erlotinib in zwei Dose levels durchgeführt. Die Steigerung der Capecitabin Dosis zeigte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Erlotinib. Die mittlere maximale Plasmakonzentrationen betrugen im DL1 1.53 µg/ml, DL2 0.95 µg/ml, DL3 0.71 µg/ml und im DL4 0.93 µg/ml. Die ANOVA Varianzanalyse bei der pharmakokinetischen Parameter zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Dose levels 1 bis 4. Andernfalls zeigte eine Erhöhung der Erlotinib Dosis von 100 auf 150 mg einen signifikanten Unterschied in der Bioverfügbarkeit, ausgedrückt als AUC zwischen diesen zwei Dose levels. Es wurde auch, wie erwartet, eine höhere maximale Plasmakonzentration gemessen. Das Verteilungsvolumen (V_d) lag in allen Dose levels zwischen 100 L und 140 L und deutet auf eine ausgeprägte Gewebsaffinität von Erlotinib hin. Zwischen der beiden Erlotinib Dose levels ist kein Unterschied beim V_d zu erkennen, d.h. die Metabolisierung ist die geschwindigkeitsbestimmende Kraft für die Verteilung.

Im zweiten Teil der Dissertation wurde ein TDM von Erlotinib im Fall einer Langzeittherapie mit Tarceva® über mehrere Monate bis zu einem Jahr durchgeführt. Dabei wurde auch die gesamte verabreichte Co-Medikation protokolliert und bezüglich möglicher pharmakokinetischer Auswirkung auf die Erlotinib Plasmakonzentrationen ausgewertet. Aus diesen Ergebnissen konnte festgestellt werden, dass Erlotinib nicht im Blut kumuliert und die gleichzeitige Co-Medikation mit Protonenpumpen Inhibitoren (PPI) zu erniedrigten C_{trough} von Erlotinib unter der Threshold-Konzentration von 0.5 µg/ml führt. Der Unterschied zwischen diesen zwei Kollektiven, mit und ohne PPI, in der Erlotinib Konzentrationen, die über 60 Wochen gemessen wurden, war hoch signifikant (Woche 3-60, C_{trough} $p=0.001$).

Eine weitere Anwendung des TDM erfolgte durch Überwachung eines Patienten mit hohen Bilirubin Werten. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten

Zusammenfassung

Unterschied bzw. Erhöhung der Erlotinib Plasmakonzentrationen bei gleichzeitig erhöhten Bilirubin Werten auf.

Weiters wurde im letzten Teil der Dissertation der oxidative Stress (FORT) und die antioxidative Kapazität (FORD) bei der Patienten während der Therapie mit Erlotinib bestimmt. Es konnte festgestellt werden, dass die Patienten einen hohen oxidativen Stress bei gleichzeitig niedriger antioxidativen Kapazität aufweisen.

Die schon Pre-Dose erhöhten Werte des oxidativen Stress bedeuten, dass die Erhöhung auch tumorbedingt ist. Andernfalls zeigte die Erhöhung der AUC_{FORT} -Werten zwischen Tag 1 und Tag 2-8 bei den Dose levels 1 bis 4, dass nicht nur der Tumor selbst, sondern auch die Erlotinib Therapie für den oxidativen Stress verantwortlich war. Dies wurde durch die Erhöhung der Erlotinib Dosis von 100 auf 150 mg und den signifikanten Unterschied bei der Steigerung der AUC_{FORT} Werten bei dem Vergleich von diesen zwei Dose levels am Tag 1 und am Tag 2-8 bestätigt ($AUC_{FORT_T1} p=0.003$; $AUC_{FORT_T2-8} p=0.042$).

Diese Arbeit zeigt letztendlich, dass therapeutisches Drug Monitoring von Erlotinib in verschiedenen Fällen wie Dosisescalation, in der Kombinationstherapie mit anderen Medikamenten oder bei Organdysfunktion (z.B. Leberfunktionsstörungen) sehr sinnvoll ist, um die Sicherheit und Effizienz der Therapie gewährleisten zu können.

8 Abstract

The focus of the presented thesis is directed towards observing the therapeutic drug monitoring (TDM) and pharmacokinetics of the erlotinib and its main metabolite OSI-420 when combined with capecitabine and bevacizumab during application in a pancreas cancer treatment. The application scenario included dose escalation of capecitabine in four and of erlotinib in two dose levels. The observed results provide no evidence of influence on the erlotinib's pharmacokinetics through increase of the capecitabine doses. The mean peak plasma concentration amounted in the DL1 1.53 µg/ml, DL2 0.95 µg/ml, DL3 0.71 µg/ml and in the DL4 0.93 µg/ml. The analysis of variance (ANOVA) showed no significant difference for any pharmacokinetic parameter within DL1 to DL4. On the other hand, the increase of the erlotinib doses from 100 to 150, resulted in a significant difference of the bioavailability, expressed as AUC, between these two dose levels. In addition, as expected, the higher peak plasma concentration was measured. The volume of distribution (Vd), conditional to the Dose level, is to be found between 100 L and 140 L, and signifies a distinct tissue binding affinity of erlotinib. When compared, two erlotinib dose levels do not show any difference between Vd, indicating that the metabolism is the rate-determining source of distribution.

The second part of the thesis is dedicated to the observation of erlotinib TDM during the long-term therapy of Tarceva®- ranging from couple of months to maximum one year. Within this scenario, the full set of the administered co-medication was protocolled and evaluated based on possible pharmacokinetic influence on the erlotinib plasma concentration. The results showed that erlotinib did not accumulate in the blood and that the co-medication with proton pump inhibitor (PPI) led to reduced C_{trough} of erlotinib below the threshold concentration of 0.5 µg/ml. The difference between these two groups, with and without PPI, in the erlotinib concentrations, observed during 60 weeks, was highly significant (Week 3-60, C_{trough} $p=0.001$).

An additional application of the TDM was carried out in a case of a patient with elevated levels of bilirubin. These results did not prove any significant difference or

Abstract

increase of erlotinib plasma concentration with concurrent higher concentrations of bilirubin.

Additionally, in the last part of the thesis the oxidative stress (FORT) and antioxidant capacity (FORD) of the patients during therapy with erlotinib was determined. The results gave evidence that the patients with higher oxidative stress levels have simultaneously lower antioxidant capacity. The pre-dose elevated values of oxidative stress reflect that the increase was also caused by the tumor. Otherwise, the elevation of the AUC_{FORT} values on Day 1 and Day 2 to 8, showed that not only tumor, but erlotinib therapy was contributing to the oxidative stress level. This is verified through the increase of erlotinib doses from 100 to 150 mg and the significant difference in the growth of the AUC_{FORT} values between Day 1 and Day 2 to 8. (AUC_{FORT_T1} p=0.003; AUC_{FORT_T2-8} p=0.042).

This theses provides evidence that therapeutic drug monitoring of erlotinib in different scenarios such as, dose escalation, co-medication with other drugs or organ dysfunction (liver impairment), is essential to ensure the security and efficiency of the therapy.

9 Abkürzungsverzeichnis

1-CA	1-compartmental analysis; Ein-Kompartiment-Analyse
5'-DFUR	5'-Deoxy-5-fluorouridine
5'-DFCR	5'-Desoxy-5-fluorocytidin
5-FU	5-Fluorouracil
5-FUPA	5-Fluoroureidopropionsäure
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ANOVA	analysis of variance
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphospha
AUC	Area under the curve
BRCA 1,2	BReast CAncer Gene 1 und 2
BVZ	Bevacizumab
CA19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CCB	Capecitabin
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CI95%	95% Konfidenzintervall
Cmax	Maximale Plasmakonzentration
CT	Computertomographie
CV	Variationskoeffizient
CYP	Cytochrome P450
d1, d2	Day 1, Day 2
DCR	Disease control rate
DDI	Drug–drug interaction
DL	Dose level
DNA	Deoxyribonucleic acid
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
DRD	Definite recommended dose
EBC	Erlotinib/Bevacizumab/Capecitabin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermal Growth Factor

Abkürzungsverzeichnis

EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ERCP	Cholangio-Pankreatikographie
ERL	Erlotinib
FAMMM	Familiären atypischen multiplen Muttermal- und Melanomsyndroms
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FBAL	α -Fluoro- β -alanin
FcRn	Neonatale fragment crystallisable-Rezeptor, neonatal Fc receptor
FFP	Free from progression
FOLFIRINOX	Fluorouracil/Leucovorin, Irinotecan, Oxaliplatin
FORD	Free Oxygen Radicals Defence
FORT	Free Oxygen Radical Test
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierende Faktor
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
H2-RA	H2-Rezeptorantagonist
hCE	Hepatische Carboxylesterase
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HPLC	High performance liquid chromatography
INR	International Normalized Ratio
IgG	Immunglobulin-G
KRAS	Kirsten rat sarcoma
LOD	Limit of detection
LOQ	Limit of quantification
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MAX	Maximum
MEANa	Arithmetisches Mittel
MEANg	Geometrisches Mittel
MED	Median
MIA PaCa-2	Human pancreatic carcinoma Cell Line
MIN	Minimum
MRCP	Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie

Abkürzungsverzeichnis

MTD	Maximum tolerated dose
N	Anzahl
n.a.	nicht analysiert
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NCA	Non-compartmental analysis; Nicht-Kompartiment-Analyse
NOX	NADPH-Oxidase
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OR	Objective response rate
OS	Overall survival
PANC	Pancreas Cell Line from human
pKa	Dissoziationskonstante
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen
PLA2	Phospholipase A2
PIGF	Placental Growth Factor
PPI	Protonenpumpen-Inhibitoren
PRD	Preliminary recommended dose
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma
RNA	Ribonucleic acid
ROS	Reaktive Sauerstoff-Spezies
SD	Standard deviation, Standardabweichung
SE	Standard Error
SKW	Skewness, Schiefe
Smad4	Tumorsuppressorgen DPC4 (deleted in pancreatic carcinomas locus 4)
T1,T2,T _n	Tag 1, Tag 2, Tag _{Anzahl}
TDM	Therapeutic drug monitoring
TGF- α	Transforming growth factor alpha
TNM	Tumor/Nodus/Metastase
TTP	Time to progression
UDP	Uridin-5'-diphosphat
UGT	UDP-Glucuronyltransferase
UICC	Union International contre la Cancer

Abkürzungsverzeichnis

Vc	Zentrale Verteilungsvolumen
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	VEGF Receptor
VHL	von Hippel-Lindau-Syndrom
W1, W3, W _N	Woche 1/ Woche 3/ Woche _{Anzahl}

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms AJCC [6,7]	3
Tabelle 2: Stadium Klassifikation des Pankreaskarzinoms [6].....	4
Tabelle 3: Therapieschemata und Dosierungen im EBC-Regime (ERL Erlotinib, CCB Capecitabin, BVC Bevacizumab; BSA Körperoberfläche)	31
Tabelle 4: Einnahmeplan von Erlotinib und Capecitabin Tabletten während der REBECA Studie.....	32
Tabelle 5: Geräte und Reagentien	36
Tabelle 6: Berechnete pharmakokinetische Parameter.....	37
Tabelle 7: Parameter des HPLC-Systems für Erlotinib und OSI-420	48
Tabelle 8: Referenzbereich und Interpretation der FORT Werten	53
Tabelle 9: Wiederfindungsrate in % von ERL und OSI-420 [je 5µg/ml] beim Kartuschen-Test	57
Tabelle 10: Mittlere Eichgerade von Erlotinib und OSI-420 aus 10 Bestimmungen	58
Tabelle 11: Stabilität von Erlotinib und OSI-420 bei verschiedenen Bedingungen	66
Tabelle 12: Kenndaten von allen Patienten in der REBECA Studie	71
Tabelle 13: Patientendaten, statistische Auswertung pro Dose level	72
Tabelle 14: Blutparameter der Patienten nach Dose level	72
Tabelle 15: Rohdaten der Plasmakonzentrationen von Erlotinib und OSI-420 für Dose level 1	75
Tabelle 16: Rohdaten der Plasmakonzentrationen von Erlotinib und OSI-420 für Dose level 2	76
Tabelle 17: Rohdaten der Plasmakonzentrationen von Erlotinib und OSI-420 für Dose level 3	77
Tabelle 18: Rohdaten der Plasmakonzentrationen von Erlotinib und OSI-420 für Dose level 4	78
Tabelle 19: Rohdaten der Plasmakonzentrationen von Erlotinib und OSI-420 für Dose level 7	79
Tabelle 20: Rohdaten der Plasmakonzentrationen von Erlotinib und OSI-420 für Dose level 8	80
Tabelle 21: Deskriptive Statistik der Erlotinib Plasmakonzentrationen im Dose level 1	95
Tabelle 22: Deskriptive Statistik der Osi-420 Plasmakonzentrationen im Dose level 1	96
Tabelle 23: Deskriptive Statistik der Erlotinib Plasmakonzentrationen im Dose level 2	97
Tabelle 24: Deskriptive Statistik der OSI-420 Plasmakonzentrationen im Dose level 2	98
Tabelle 25: Deskriptive Statistik der Erlotinib Plasmakonzentrationen im Dose level 3	99
Tabelle 26: Deskriptive Statistik der OSI-420 Plasmakonzentrationen im Dose level 3	100
Tabelle 27: Deskriptive Statistik der Erlotinib Plasmakonzentrationen im Dose level 4	101
Tabelle 28: Deskriptive Statistik der OSI-420 Plasmakonzentrationen im Dose level 4	102

Tabellenverzeichnis

Tabelle 29: Deskriptive Statistik der Erlotinib Plasmakonzentrationen im Dose level 7	103
Tabelle 30: Deskriptive Statistik der OSI-420 Plasmakonzentrationen im Dose level 7	104
Tabelle 31: Deskriptive Statistik der Erlotinib Plasmakonzentrationen im Dose level 8	105
Tabelle 32: Deskriptive Statistik der OSI-420 Plasmakonzentrationen im Dose level 8	106
Tabelle 33: Ergebnisse der NCA für Erlotinib und OSI-420 im Dose level 1	108
Tabelle 34: Ergebnisse der NCA für Erlotinib und OSI-420 im Dose level 2	109
Tabelle 35: Ergebnisse der NCA für Erlotinib und OSI-420 im Dose level 3	110
Tabelle 36: Ergebnisse der NCA für Erlotinib und OSI-420 im Dose level 4	111
Tabelle 37: Ergebnisse der NCA für Erlotinib und OSI-420 im Dose level 7	112
Tabelle 38: Ergebnisse der NCA für Erlotinib und OSI-420 im Dose level 8	113
Tabelle 39: Deskriptive Statistik der NCA für Erlotinib im Dose level 1	115
Tabelle 40: Deskriptive Statistik der NCA für OSI-420 im Dose level 1	116
Tabelle 41: Deskriptive Statistik der NCA für Erlotinib im Dose level 2	117
Tabelle 42: Deskriptive Statistik der NCA für OSI-420 im Dose level 2	118
Tabelle 43: Deskriptive Statistik der NCA für Erlotinib im Dose level 3	119
Tabelle 44: Deskriptive Statistik der NCA für OSI-420 im Dose level 3	120
Tabelle 45: Deskriptive Statistik der NCA für Erlotinib im Dose level 4	121
Tabelle 46: Deskriptive Statistik der NCA für OSI-420 im Dose level 4	122
Tabelle 47: Deskriptive Statistik der NCA für Erlotinib im Dose level 7	123
Tabelle 48: Deskriptive Statistik der NCA für OSI-420 im Dose level 7	124
Tabelle 49: Deskriptive Statistik der NCA für Erlotinib im Dose level 8	125
Tabelle 50: Deskriptive Statistik der NCA für OSI-420 im Dose level 8	126
Tabelle 51: Scheinbare Enzymaktivität (actCYP3A4) für alle Patienten (oben) und statistische Berechnungen (unten) geordnet nach den Dose levels ..	127
Tabelle 52: Maximale Plasmakonzentration am Tag 1 pro Dose level 1 bis 4 ...	129
Tabelle 53: Ergebnis der ANOVA für C _{max} am Tag 1	129
Tabelle 54: Maximale Plasmakonzentration am Tag 1 im Dose level 3 und 7+8	130
Tabelle 55: Ergebnis des t-Tests für C _{max} am Tag 1	130
Tabelle 56: Verteilungsvolumen (V _d) am Tag 1 pro Dose level 1 bis 4	131
Tabelle 57: Ergebnis der ANOVA für V _d am Tag 1	132
Tabelle 58: Verteilungsvolumen (V _d) am Tag 1 im Dose level 3 und 7+8	132
Tabelle 59: Ergebnis des t-Tests für V _d am Tag 1	133
Tabelle 60: Gesamtkörperclearance (Cl) am Tag 1 pro Dose level 1-4	134
Tabelle 61: Ergebnis der ANOVA für Cl am Tag 1	134
Tabelle 62: Gesamtkörperclearance (Cl) am Tag 1 im Dose level 3 und 7+8	135
Tabelle 63: Ergebnis des t-Tests für Cl am Tag 1	135
Tabelle 64: Mittlere Verweildauer (MRT) pro Dose level 1-4	136
Tabelle 65: Ergebnis der ANOVA für MRT	136
Tabelle 66: Mittlere Verweildauer (MRT) im Dose level 3 und 7+8	137
Tabelle 67: Ergebnis des t-Tests für MRT	137
Tabelle 68: Ergebnisse der ANOVA für AUC am Tag 1, 2 und 7 im Dose level 1-4	138
Tabelle 69: Ergebnis des t-Tests für AUC am Tag 7 im Dose level 1 und 4	139
Tabelle 70: Ergebnis der t-Tests für AUC am Tag 1, 2 und 7 Dose level 3 und 7+8	140

Tabellenverzeichnis

Tabelle 71: Rohdaten der Patienten mit Co-Medikation, die an dem TDM teilgenommen haben	141
Tabelle 72: Rohdaten der Plasmakonzentrationen für alle Patienten im TDM ...	142
Tabelle 73: Erlotinib Konzentrationsparameter am Tag 1, 2, 8 und über Wochen, Mittelwerten und Standardabweichungen.....	149
Tabelle 74: Ergebnis des t-Tests für alle Wochenproben bezogen auf C_{trough} mit bzw. ohne PPI Co-Medikation	149
Tabelle 75: Laborwerte beim P000 (erhöhte Werte rot markiert).....	150
Tabelle 76: Konzentration von Erlotinib und OSI-420 beim P000.....	150
Tabelle 77: Ergebnisse der pharmakokinetischen Berechnungen für Tag 1, die Ein-Kompartiment-Analyse (1-CA) bei Erlotinib und Nicht-Kompartiment-Analyse (NCA) bei OSI-420.....	152
Tabelle 78: Rohdaten der FORT Messungen für DL 1, 2, 3 und 4	155
Tabelle 79: Rohdaten der FORT Messungen für DL 7 und 8	156
Tabelle 80: Ergebnis des t-Tests für AUC_{FORT} Tag 1, DL3 im Vergleich zu DL7+8	160
Tabelle 81: Ergebnis des t-Tests für AUC_{FORT} Tag 2 bis 8, DL3 im Vergleich zu DL7+8.....	160
Tabelle 82: Rohdaten der FORT Messungen bei der Langzeittherapie pro Dose level	161
Tabelle 83: Rohdaten der FORT Messungen beim P000.....	164
Tabelle 84: Ergebnisse der FORD-Messungen bei den REBECA-Studie Teilnehmern	165

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Signaltransduktionskaskade durch die Aktivierung des EGFR [65]	10
Abbildung 2: Chemische Struktur von Erlotinib (links) [82] und Verpackung von TARCEVA® Tabletten (rechts)	14
Abbildung 3: Wirkmechanismus von Erlotinib [76]	16
Abbildung 4: Erlotinib Metabolismus	18
Abbildung 5: Proteinstruktur von Bevacizumab (links) und Verpackung von Avastin® [57]	21
Abbildung 6: Strukturformel von Capecitabin (links) und Verpackung von Xeloda® Tabletten (rechts) [50]	24
Abbildung 7: Metabolismus von Capecitabin [78]	27
Abbildung 8: Apparatur für die Festphasenextraktion (links) und Aufbau der Kartusche (rechts)	43
Abbildung 9: Schematische Darstellung der Festphasenextraktion bei Erlotinib- Proben	44
Abbildung 10: Zertifikat von verwendeten OASIS® Kartusche	45
Abbildung 11: Zertifikat von verwendeten ISOLUTE® Kartuschen	46
Abbildung 12: FORT-Farbreaktion	52
Abbildung 13: FORD-Farbreaktion	54
Abbildung 14: Eichgerade Erlotinib (oben) und OSI-420 (unten)	59
Abbildung 15: Linearität des Injektionsvolumens für Erlotinib und OSI-420	60
Abbildung 16: Chromatogramm von Plasma versetzt mit Erlotinib und OSI-420 (je 5 µg/ml)	61
Abbildung 17: Chromatogramm von Leer-Plasma (links) und Patientenplasma Probe T8/4h (rechts)	61
Abbildung 18: Zertifikat von Trennsäule Nr.1	63
Abbildung 19: Zertifikat von Trennsäule Nr.2	64
Abbildung 20: Zertifikat von Trennsäule Nr.3	65
Abbildung 21: Zeitlicher Chromatogrammverlauf von ERL und OSI-420 im Blutplasma am Tag 1	68
Abbildung 22: Zeitlicher Chromatogrammverlauf von ERL und OSI-420 im Blutplasma von Tag 2 bis 6	69
Abbildung 23: Zeitlicher Chromatogrammverlauf von ERL und OSI-420 im Blutplasma von Tag 7 und 8	70
Abbildung 24: Dose level 1, Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven Tag 1 (0-24h) und Tag 1 bis 8 für Erlotinib und OSI-420	82
Abbildung 25: Dose level 1, Mittelwertskurven mit Standardabweichung für Erlotinib (A) und OSI-420 (B)	83
Abbildung 26: Dose level 2, Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven Tag 1 (0-24h) und Tag 1 bis 8 für Erlotinib und OSI-420	84
Abbildung 27: Dose level 2, Mittelwertskurven mit Standardabweichung für Erlotinib (A) und OSI-420 (B)	85
Abbildung 28: Dose level 3, Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven Tag 1 (0-24h) und Tag 1 bis 8 für Erlotinib und OSI-420	86
Abbildung 29: Dose level 3, Mittelwertskurven mit Standardabweichung für Erlotinib (A) und OSI-420 (B)	87

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 30: Dose level 4, Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven Tag 1 (0-24h) und Tag 1-8 für Erlotinib und OSI-420	88
Abbildung 31: Dose level 4, Mittelwertskurven mit Standardabweichung für Erlotinib (A) und OSI-420 (B)	89
Abbildung 32: Dose level 7, Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven Tag 1 (0-24h) und Tag 1 bis 8 für Erlotinib und OSI-420	90
Abbildung 33: Dose level 7, Mittelwertskurven mit Standardabweichung für Erlotinib (oben) und OSI-420 (unten)	91
Abbildung 34: Dose level 8, Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven Tag 1 (0-24h) und Tag 1 bis 8 für Erlotinib und OSI-420	92
Abbildung 35: Dose level 8, Mittelwertskurven mit Standardabweichung für Erlotinib (oben) und OSI-420 (unten)	93
Abbildung 36: Scatterplot für individuelle C _{max} am Tag1 für DL1-DL4 (Geom.MW 95%CI)	130
Abbildung 37: Scatterplot für individuelle C _{max} am Tag1 für DL3 und 7+8 (Geom.MW 95%CI)	131
Abbildung 38: Scatterplot für individuelles V _d für Dose level 1-4 (Geom.MW 95%CI)	132
Abbildung 39: Scatterplot für individuelles V _d für Dose level 3 und 7+8 (Geom.MW 95%CI)	133
Abbildung 40: Scatterplot für individuelle CI für Dose level 1-4 (Geom.MW 95%CI)	134
Abbildung 41: Scatterplot für individuelle CI für Dose level 3 und 7+8 (Geom.MW 95%CI)	135
Abbildung 42: Scatterplot für individuellen MRT für Dose level 1-4 (Geom.MW 95%CI)	136
Abbildung 43: Scatterplot für individuellen MRT für Dose level 3 und 7+8 (Geom.MW 95%CI)	137
Abbildung 44: Scatterplot für individuelle AUC für Dose level 1-4 am Tag 1, 2 und 7 (Geom.MW 95%CI)	139
Abbildung 45: Scatterplot für individuellen AUC am Tag 1, 2 und 7 für Dose level 3 und 7+8 (Geom.MW 95%CI)	140
Abbildung 46: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von allen Patienten während des TDMs, geordnet nach dem Dose level	145
Abbildung 47: Erlotinib Plasmakonzentration im Vergleich mit PPI Co-Medikation	147
Abbildung 48: Erlotinib Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Patienten ohne PPI in der Co-Medikation, während der ersten Therapiewoche, am Tag 1 (A) und von Tag 2 bis 8 (B)	148
Abbildung 49: Erlotinib Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Patienten mit PPI in der Co-Medikation, während der ersten Therapie Woche, am Tag 1 (A) und von Tag 2 bis 8 (B)	148
Abbildung 50: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven beim P000	151
Abbildung 51: Vergleich der gemessenen Konzentrationszeitkurven für Erlotinib und OSI-420 mit der, für Dauer der Therapie, simulierten Konzentrationszeitkurve für Erlotinib	152
Abbildung 52: Vergleich von Erlotinib und OSI-420 Konzentrationen mit den Blutwerten von Bilirubin und Transaminasen	153
Abbildung 53: Vergleich von FORT Werte am Tag 1 pro Dose Level	157

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 54: Vergleich von FORT Werten am Tag 2 bis 8 pro Dose Level (rote Kurven sind Mittelwerts Kurven).....	158
Abbildung 55: Vergleich von AUC_{FORT} für Tag 1 und Tag 2 bis 8 pro Dose Level	159
Abbildung 56: FORT Werte bei der Langzeittherapie mit Erlotinib (die rote Kurve ist Mittelwerts Kurve).....	162
Abbildung 57: Vergleich zwischen Erlotinib Konzentrationen und FORT Werten in der Langzeittherapie bei dem ausgewählten Patient.....	163
Abbildung 58: Vergleich zwischen Erlotinib Konzentrationen und FORT Werten beim Patient mit erhöhten Bilirubin Werten (P000)	164
Abbildung 59: Graphische Darstellung der FORD Messungen bei den REBECA-Studie Teilnehmern geordnet nach Dose level.....	167

12 Literaturverzeichnis

- [1] Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, et al., *European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women?*, Ann Oncol. 2015 Apr, 26(4):779-86. doi: 10.1093/annonc/mdv001., (2015)
- [2] Siegel R1, Ma J, Zou Z, et al., *Cancer statistics*, CA Cancer J Clin. 2014 Jan-Feb, 64(1):9-29. doi: 10.3322/caac.21208, (2014)
- [3] Wolfgang, C., Herman, J., Laheru, D., et al., *Recent Progress in Pancreatic Cancer*, 3. CA Cancer J Clin. 2013 September, 63(5): 318–348. doi:10.3322/caac.21190, (2013)
- [4] Langer, P., Bartsch, D. K., *Familiäres Pankreaskarzinom*, In: H. G. Beger u. a.: Erkrankungen des Pankreas: Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf. Springer-Verlag, ISBN 3-642-37964-8, S. 342–343. doi:10.1007/978-3-642-37964-2_63, (2013)
- [5] Hidalgo, M., M.D., Engl, J. N., *Pancreatic Cancer*, Med 2010, 362:1605-1617 April 29, 2010DOI: 10.1056/NEJMra0901557, (2010)
- [6] American Cancer Society, *American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system*, September 6, 2013, URL: <http://www.cancer.org/cancer/pancreaticcancer/detailedguide/pancreatic-cancer-staging>, (Zugriff am 10.09.2016)
- [7] National Comprehensive Cancer Network, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma*, V 2.2015. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf, (Zugriff am: 10.09.2016)
- [8] Seufferlein T, Porzner M, Heinemann V, et al., *Clinical practice guideline: Ductal pancreatic adenocarcinoma—surgery, pathology work-up, and neoadjuvant, adjuvant and palliative treatments*, Dtsch Arztebl Int 2014, 111: 396–402.DOI: 10.3238/arztebl.2014.0396, (2014)
- [9] Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al., *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial*, JAMA 2013, 310: 1473–81, (2013)
- [10] Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al., *Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adeno-carcinoma of the pancreas: Ongoing lessons from the ESPAC-3 study*, J Clin Oncol 2014; 32: 504–12, (2014)

- [11] Assifi, M.M., Lu, X., Eibl G., et al., *Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials*, Surgery 2011, 150: 466–73, (2011)
- [12] Schneider G, Schmid RM. *Genetic alterations in pancreatic carcinoma*, Molecular Cancer, 2003,2:15. doi:10.1186/1476-4598-2-15, (2003)
- [13] Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al., *Core Signaling Pathways in Human Pancreatic Cancers Revealed by Global Genomic Analyses*, Science (New York, NY). 2008,321(5897):1801-1806. doi:10.1126/science.1164368., (2008)
- [14] Gilliam AD1, Broome P, Topuzov EG, *An international multicenter randomized controlled trial of G17DT in patients with pancreatic cancer*, Pancreas. 2012 Apr,41(3):374-9. doi: 10.1097/MPA.0b013e31822ade7e, (2012)
- [15] Lutz E, Yeo CJ, Lillemoe KD, et al., *A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma. A phase II trial of safety, efficacy, and immune activation*, Ann Surg 2011, 253:328–35, (2011)
- [16] Barbier, A. J., Poppleton, H. M. Y. Yigzaw, et al., *Transmodulation of epidermal growth factor receptor function by cyclic AMP-dependent protein kinase*. J. Biol. Chem.274:14067–14073, (1999)
- [17] Yarden, Y., Sliwkowski, M.X., *Untangling the ErbB signalling network*, Nature Reviews Molecular Cell Biology 2, 127-137 February 2001, doi:10.1038/35052073, (2001)
- [18] Yewale, C. Baradia, D., Vhora, I., et al., *Review: Epidermal growth factor receptor targeting in cancer: A review of trends and strategies*, Available online 13 August 2013, (2013)
- [19] Ueda, S., Ogata, S., Tsuda, H., *The correlation between cytoplasmic overexpression of epidermal growth factor receptor and tumor aggressiveness: poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma*, Pancreas. 2004 Jul, 29(1):e1-8., (2004)
- [20] Uegaki, K., Nio, Y., Inoue, Y., et al., *Clinicopathological significance of epidermal growth factor and its receptor in human pancreatic cancer*, Anticancer Res. 1997, 17, 3841-3847, (1997)
- [21] Bloomston, M., Bhardwaj, A., Ellison, E.C., et al., *Epidermal growth factor receptor expression in pancreatic carcinoma using tissue microarray technique*, Dig. Surg. 2006, 23, 74-79., (2006)
- [22] Ji, H., Li, D., Chen, L., et al., *The impact of human EGFR kinase domain mutations on lung tumorigenesis and in vivo sensitivity to EGFR-targeted therapies*, Cancer Cell 9, 485–495, PubMed, (2006)

- [23] Tsao, M.S., Sakurada, A., et al., *Erlotinib in lung cancer molecular and clinical predictors of outcome*, N Engl J Med 353:133–144., (2005)
- [24] Yewale, C., Baradia, D., Vhora, I., et al., *Epidermal growth factor receptor targeting in cancer: a review of trends and strategies*, Biomaterials 34: 8690–8707. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.07.100 PubMed, (2013)
- [25] Starling, N., Watkins, D., Cunningham, D., et al., *Dose Finding and Early Efficacy Study of Gemcitabine Plus Capecitabine in Combination With Bevacizumab Plus Erlotinib in Advanced Pancreatic Cancer*, J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27(33):5499-505. doi: 10.1200/JCO.2008.21.5384, (2009)
- [26] Poindessous, V., Ouaret, D., El Ouadrani, K., et al., *EGFR- and VEGF(R)-Targeted Small Molecules Show Synergistic Activity in Colorectal Cancer Models Refractory to Combinations of Monoclonal Antibodies*, Clin Cancer Res October 15 2011 (17) (20) 6522-6530, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1607, (2011)
- [27] Ciardiello, F., Troiani, T., Bianco, R., et al., *Interaction between the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the vascular endothelial growth factor (VEGF) pathways: a rational approach for multi-target anticancer therapy*, Ann Oncol 17 (suppl 7): vii109-vii114 doi:10.1093/annonc/mdl962, (2006)
- [28] Ferrara, N., Gerber HP., LeCouter, J., *The biology of VEGF and its receptors*, Nature Medicine 9, 669 - 676 doi:10.1038/nm0603-669, (2003)
- [29] Karayiannakis, A.J., Bolanaki, H., Konstantinos N., et al., *Serum vascular endothelial growth factor levels in pancreatic cancer patients correlate with advanced and metastatic disease and poor prognosis*, Cancer Letters, Volume 194, Issue 1, 8 May 2003, Pages 119–124, (2003)
- [30] Niedergethmann, M., Hildenbrand, R., Wostbrock, B., et al., *High expression of vascular endothelial growth factor predicts early recurrence and poor prognosis after curative resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas*, Pancreas. 2002 Aug, 25(2):122-9., (2002)
- [31] Tabernero J., *The role of VEGF and EGFR inhibition: Implications for combining anti-VEGF and anti-EGFR agents*, Mol Cancer Res 5:203-220, (2007)
- [32] Niu, G., Wright, K.L., Huang, M., et al., *Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis*, Oncogene 21:2000-2008, (2002)
- [33] Jung, Y.D., Mansfield, P.F., Akagi, M., et al., *Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model*, Eur J Cancer 38:1133-1140, (2002)

- [34] Baker, C.H., Solorzano, C.C., Fidler, I.J., *Blockade of vascular endothelial growth factor receptor and epidermal growth factor receptor signaling for therapy of metastatic human pancreatic cancer*, Cancer Res 62:1996-2003, (2002)
- [35] Herbst, R.S., O'Neill, V.J., Fehrenbacher, L., et al., *Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small-cell lung cancer*, J Clin Oncol 25:4743-4750, (2007)
- [36] Kindler, H.L., Friberg, G., Singh, D.A., et al., *Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer*, J Clin Oncol 23:8033-8040, (2005)
- [37] Vaquero, E.C., Edderkaoui, M., Pandol, S.J., *Reactive Oxygen Species Produced by NAD(P)H Oxidase Inhibit Apoptosis in Pancreatic Cancer Cells*, The Journal of Biological Chemistry 279, 34643-34654, August 13, (2004)
- [38] Thannickal, V.J., Fanburg, B.L., *Reactive oxygen species in cell signaling*, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000 Dec, 279(6):L1005-28. (2000)
- [39] Szatrowski, T.P., Nathan, C.F., *Production of Large Amounts of Hydrogen Peroxide by Human Tumor Cells*, Cancer Res February 1 1991 (51) (3) 794-798, (1991)
- [40] Orcutt, K.P., Parsons, A.D., Sibenaller, Z.A., et al., *Erlotinib-mediated inhibition of EGFR signaling induces metabolic oxidative stress through NOX4*, Cancer Res. 2011 Jun 1, 71(11):3932-40. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3425. Epub 2011 Apr 11, (2011)
- [41] Carey, K.D., Garton, A.J., Romero, M.S., et al., *Kinetic Analysis of Epidermal Growth Factor Receptor Somatic Mutant Proteins Shows Increased Sensitivity to the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Erlotinib*, Cancer Res August 15 2006 (66) (16) 8163-8171, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0453, (2006)
- [42] Frohna, P., Lu, J., Eppler, S., et al., *Evaluation of the Absolute Oral Bioavailability and Bioequivalence of Erlotinib, an Inhibitor of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase*, in a Randomized, Crossover Study in Healthy Subjects, J Clin Pharmacol. 2006 Mar, 46(3):282-90., (2006)
- [43] Ling, J., Johnson, K.A., Miao, Z., et al., *Metabolism and excretion of erlotinib, a small molecule inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase in healthy male volunteers*, Drug Metab Dispos. 2006 Mar, 34(3):420-6. Dec 28, (2005)
- [44] Kletzl, H., Giraudon, M., Ducray, P.S., et al., *Effect of gastric pH on erlotinib pharmacokinetics in healthy individuals: omeprazole and ranitidine*,

- Anticancer Drugs. 2015 Jun, 26(5):565-72. doi: 10.1097/CAD.0000000000000212, (2015)
- [45] Chu, M.P., et al., *Gastric Acid Suppression Is Associated With Decreased Erlotinib Efficacy in Non–Small-Cell Lung Cancer*, *Clinical Lung Cancer*, January 2015 Volume 16, Issue 1, Pages 33–39, (2015)
- [46] Hamilton, M., Wolf, J.L., Rusk, J. et al., *Effects of Smoking on the Pharmacokinetics of Erlotinib*, *Clin Cancer Res* April 1 2006 (12) (7) 2166-2171, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2235, (2006)
- [47] Österr. Apothekerverlagsges.m.b.H, *Austria-Codex Fachinformation: Monographie „Tarceva 100mg Filmtabletten“*, CD-Rom, Vers. 1.0-34/2015, (2016)
- [48] U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Tarceva Reference ID: 3488509, 2014-04-16, URL: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021743s019lbl.pdf, (Zugriff am 14.06.2016)
- [49] EMA Capecitabine, http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf, (Zugriff am 05.10.2015)
- [50] DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database, <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01101>, (Zugriff am 05.10.2015)
- [51] EMA Erlotinib, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf, (Zugriff am 06.02.2016)
- [52] Liu, Y., Ramírez, J., House, L., et al., *Comparison of the Drug-Drug Interactions Potential of Erlotinib and Gefitinib via Inhibition of UDP-Glucuronosyltransferases*, *Drug Metabolism and Disposition*, 2010, 38(1):32-39. doi:10.1124/dmd.109.029660, (2010)
- [53] Reigner, B., Blesch, K., Weidekamm, E., *Clinical pharmacokinetics of capecitabine*, *Clin Pharmacokinet.* 2001, 40(2):85-104., (2001)
- [54] Austria-Codex Fachinformation: „*Xeloda 150 mg Filmtabletten*“, Band 8. Österreichische Apothekerverlagsgesellschaft. 2013/14, 16312- 16322, (2013)
- [55] Firma Incomat Medizinische Geräte GmbH, *FORMPlus Bedienungshandbuch*, Version 1.0, (2008)
- [56] EMA Bevacizumab, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

- _Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf, (Zugriff am 06.02.2016)
- [57] DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Bevacizumab, <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00112>, (Zugriff am 05.10.2015)
- [58] Österr. Apothekerverlagsges.m.b.H., *Austria-Codex Fachinformation: „Avastin 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“*, CD-Rom, Vers. 1.0-34/2015, (2016)
- [59] Dominik, A., Steinhilber, D., Wurglics, M., *Instrumentelle Analytik kompakt*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart., 229-250, (2013)
- [60] Richter, G., *Praktische Biochemie, Grundlagen und Techniken*, Georg Thieme Verlag. 62-66, (2003)
- [61] Gey, M.H., *Instrumentelle Analytik und Bioanalytik*, Springer Verlag, (2008)
- [62] Eisl, M., *Oxidative Stressmessung und antioxidative Kapazität: Untersuchungen an speziellen Kollektiven*, Universität Wien, Diplomarbeit, (2008)
- [63] Matzke, B., *Theorie und Praktische Anwendung der Oxidativen Stressmessung*, Universität Wien, Diplomarbeit, (2006)
- [64] Hidalgo, M., Siu, L.L., Nemunaitis, J., et al., *Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies*, J Clin Oncol. 2001 Jul 1, 19(13): 3267-79, (2001)
- [65] Oliveira-Cunha, M., Newman, W.G., Siriwardena, A.K., *Epidermal Growth Factor Receptor in Pancreatic Cancer*, Cancers. 2011, 3(2):1513-1526. doi:10.3390/cancers3021513, (2011)
- [66] Korc, M., *Review Open Access Pathways for aberrant angiogenesis in pancreatic cancer*, Molecular Cancer2003 2:8, DOI: 10.1186/1476-4598-2-8, (2003)
- [67] PhoenixTM WinNonlin® 5.0. (Certara, Inc., 9666 Olive BLvd., Suite 425, St. Louis, MO 63132, U.S.A.), *User's Guide: Noncompartmental Analysis. Computational details for pharmacokinetic parameters*, (2009)
- [68] Saif, M.W., *Erlotinib-induced acute hepatitis in a patient with pancreatic cancer*, Clin Adv Hematol Oncol 2008, 6:191–19, (2008)
- [69] Schacher-Kaufmann, S., Pless, M., *Acute Fatal Liver Toxicity under Erlotinib*, Case Rep Oncol 2010, 3:182–188 DOI: 10.1159/000315366, (2010)
- [70] Yu, J.H., Kim, H., *Oxidative Stress and Cytokines in the Pathogenesis of Pancreatic Cancer*, Journal of Cancer Prevention. 2014, 19(2):97-102. doi:10.15430/JCP.2014.19.2.97, (2014)

- [71] Czejka M., Pakpfeifer G., Donhauser L., et al, *Die kontinuierliche Einnahme von Präparaten zur hormonellen Verhütung – Ein exogener Faktor für die Genese reaktiver Sauerstoffspezies?*, ÖAZ 17/2011: 24-27, (2011)
- [72] Buchner P, Sahmanovic A, Czejka M, et al, *A Simple Method for Comparing Enzymatic Capecitabine Activation in Various Mono- and Combination Chemotherapies*, Pharmacology 2015, 95(1-2):29-31. doi: 10.1159/000369934. Epub 2015 Jan 9, (2015)
- [73] Ciardiello, F., Caputo, R., Bianco, R., et al., *Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor*, Clin Cancer Res. 2001 May, 7(5):1459-65, (2001)
- [74] Lurje, G., Lenz, H.J., *EGFR signaling and drug discovery*, Oncology. 2009, 77(6):400-10. doi: 10.1159/000279388. Epub 2010 Feb 2, (2010)
- [75] Pollack, V.A., Savage, D.M., Baker, D.A., et al., *Inhibition of epidermal growth factor receptor-associated tyrosine phosphorylation in human carcinomas with CP-358,774: dynamics of receptor inhibition in situ and antitumor effects in athymic mice*, J Pharmacol Exp Ther. 1999 Nov, 291(2):739-48, (1999)
- [76] Loew, S., Schmidt, U., Unterberg, A., et al., *The epidermal growth factor receptor as a therapeutic target in glioblastoma multiforme and other malignant neoplasms*, Anticancer Agents Med Chem 9: 703-715, (2009)
- [77] Rakhit, A., Pantze, M.P., Fettner, S., et al., *The effects of CYP3A4 inhibition on erlotinib pharmacokinetics: computer-based simulation (SimCYP) predicts in vivo metabolic inhibition*, Eur J Clin Pharmacol. 2008 Jan, 64(1):31-41, (2008)
- [78] Yen-Revollo, J.L., Goldberg, M.R., McLeod, H.L, *Can Inhibiting Dihydropyrimidine Dehydrogenase Limit Hand-Foot Syndrome Caused by Fluoropyrimidines?*, Clin Cancer Res January 1 2008 (14) (1) 8-13, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-12, (2008)
- [79] Hagemann, O., *Laborlexikon*, Labor für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie (Charité Universitätsmedizin Berlin), ISSN 1860-966X, (2004)
- [80] Yamamoto, N., Horiike, A., Fujisaka, Y., et al., *Phase I dose finding and pharmacokinetic study of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor Ro8231(erlotinib) in Japanese patients with solid tumors*, Cancer Chemother Pharmacol 2008, 61:489–496, (2008)
- [81] Korc, M., *Pathways for aberrant angiogenesis in pancreatic cancer*, Molecular Cancer 2003 2:8, DOI: 10.1186/1476-4598-2-8, (2003)
- [82] DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Erlotinib, URL: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00530>, (Zugriff am 05.10.2015)

13 Curriculum Vitae

Persönliche Angaben:

Name: Mag. pharm. Azra Sahmanovic Hrgovic

Geburtsdatum: 04.05.1979

Geburtsort Tuzla, Bosnien-Herzegowina

Ausbildung:

03/2015-10/2016 Dissertation am Department für klinische Pharmazie und
10/2009-07/2013 Diagnostik, Universität Wien

09/2013-02/2015 Beurlaubung wegen Elternkarenz

09/2006 Aspiranten Prüfung

10/2005-10/2006 Aspiranten Jahr in der Rathaus-Apotheke, 3400
Klosterneuburg

03/2001-06/2005 Pharmazie Diplomstudium, Universität Wien;
Diplomarbeit am Department für klinische Pharmazie und
Diagnostik: „Pharmakokinetik und Metabolismus von
Gemcitabin in Plasma und Blutzellen während Kurzzeit-
und Langzeitinfusionen“

10/2000-02/2001 Deutschkurs am Vorstudiumlehrgang, Universität Wien

10/1998-09/2000 Pharmazie Diplomstudium, Universität Sarajevo, Bosnien
und Herzegowina

09/1994-06/1998 Medizinische Mittelschule, Tuzla, Bosnien und
Herzegowina

06/1998 Maturaprüfung (mit ausgezeichnetem Erfolg);
Thema der schriftlichen Matura-Arbeit: „Nervus Peroneus-
Verletzungen und Therapiemöglichkeiten“

09/1986-07/1994 Grundschule in Tuzla, Bosnien und Herzegowina

Berufliche Erfahrung:

- Seit 11/2006 Vertretungsberechtigte Apothekerin in der Rathaus-Apotheke, 3400 Klosterneuburg
- 03/2009-09/2015 Lehrbeauftragte der Universität Wien für folgendes Praktikum: „Praktikum für chemische Diagnostik und klinische Pharmazie“

Fortbildungen:

- 11/2012 DESO (Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie) Seminar „Methodik klinischer Prüfung in der Onkologie“
- Seit 11/2006 Diverse zertifizierte Fortbildungen der Österreichischen Apothekerkammer

Publikationen und Posterpräsentationen:

- Sahmanovic A, Buchner P, Lichtneckert M, Dittrich C, Farkouh A, Gruber A, Baroian N, Kitzmueller M, Czejka M: *Monitoring of erlotinib plasma concentrations after long time administration of 100 mg in advanced pancreatic cancer patients, P-139*; Conference Paper · Conference: ESMO 18th World Congress on Gastrointestinal Cancer, June 2016, Annals of Oncology 27 (Supplement 2): ii41. doi:10.1093/annonc/mdw199.133 (2016)
- Sahmanovic Hrgovcic A, Dittrich C, Kitzmüller M, Gruber A, Baroian N, Buchner P, Czejka M, Farkouh A: *Protonenpumpeninhibitoren - Potential für pharmakokinetische Wechselwirkungen mit peroral verabreichten Arzneistoffen am Beispiel von Erlotinib*; Conference Paper · March 2016, Conference: 49. Wissenschaftliche Fortbildungswoche der Österreichischen Apothekerkammer, Schladming, Austria (2016)
- Buchner P, Sahmanovic A, Schreiber V, Baroian N, Dittrich C, Czejka M: *A Simple Method for Comparing Enzymatic Capecitabine Activation in Various Mono- and Combination Chemotherapies*; Pharmacology 2015, 95(1-2):29-31. doi: 10.1159/000369934. Epub 2015 Jan 9 (2015)

- Dittrich C, Buchner P, Sahmanovic A, Königsberg R, Lichtneckert M, Nirnberger G, Czejka M, Geissler K: *Phase Ib trial to evaluate capecitabine (C), erlotinib (E), and bevacizumab (B) in patients (pts) with unresectable and/or metastatic pancreatic cancer (UMPC) – Preliminary results of the REBECA trial including pharmacokinetics (PK) and circulating tumor cells (CTCs)*; 39th ESMO Congress 2014; Annals of Oncology 25 (Supplement 4), Abstr.Nr.701P (2014)
- Dittrich C, Buchner P, Sahmanovic A, Königsberg R, Lichtneckert M, Nirnberger G, Czejka M, Geissler K: *Phase Ib trial to evaluate capecitabine (C), erlotinib (E), and bevacizumab (B) in patients (pts) with unresectable and/or metastatic pancreatic cancer (UMPC) – Preliminary results of the REBECA trial including pharmacokinetics (PK) and circulating tumor cells (CTCs)*; 39th ESMO Congress 2014; Annals of Oncology 25 (Supplement 4), Abstr.Nr.701P (2014)
- Königsberg R, Buchner P, Sahmanovic A, Lichtneckert M, Weissenböck N, Mittlböck M, Czejka M, Geissler K, Dittrich C: *Phase Ib trial to evaluate capecitabine (C), erlotinib (E), and bevacizumab (B) in patients (pts) with unresectable and/or metastatic pancreatic cancer (PC): Results of the REBECA trial including pharmacokinetics (PK) and circulating tumor cells (CTCs)*; 2nd LBG Meeting for Health Sciences 2014, Wien, Poster Nr.579 (2014)
- Sahmanovic A, Buchner P, Lichtneckert M, Dittrich Ch, Czejka M: *Pharmacokinetics of erlotinib and its main metabolite OSI420 in advanced pancreatic cancer patients when combined with escalating doses of capecitabine*; Conference Paper P-0042 · July 2013, Conference: 15th World Congress of Gastrointestinal Cancer, Volume: Annals of Oncology 24 (Supplement 4):iv48-iv48 DOI: 10.1093/annonc/mdt203.40 (2013)
- Czejka M, Sahmanovic A, Buchner P, Steininger T, Dittrich C: *Disposition of Erlotinib and Its Metabolite OSI420 in a Patient with High Bilirubin Levels*; Case Reports in Oncology. 2013;6(3):602-608. doi:10.1159/000357211, (2013)

- Buchner P, Mihola E, Sahmanovic A, Steininger T, Dittrich C, Czejka M: *Validation of a simple assay for the quantification of the capecitabine metabolites 5'-DFCR and 5'-DFUR for drug monitoring in patients receiving outpatient chemotherapy*; *Anticancer Research* 2013 Mar; 33(3):881-886 (2013)
- Sahmanovic A, Czejka M, Buchner P, Terkola R, Steininger T, Dittrich Ch: *Clinical pharmacokinetics of erlotinib in advanced pancreatic cancer patients after single and multiple dose*; Conference Paper P-0128· June 2011, Conference: ESMO 13th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Volume: *Annals of Oncology* 22 (Supplement 5): v27–v133 (2011)
- Buchner P, Czejka M, Sahmanovic A, Terkola R, Steininger T, Dittrich Ch: *Pharmacokinetics and metabolic activation of capecitabine (CCB) in advanced pancreatic cancer when given concomitantly with erlotinib (ERL) and bevacizumab (BVZ)*; Conference Paper P-0129 · June 2011, Conference: ESMO 13th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Volume: *Annals of Oncology* 22 (Supplement 5): v27–v133 (2011)