



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Pharmakokinetik von Erlotinib nach Single- und Multiple-
Dose in der Therapie des fortgeschrittenen
Pankreaskarzinoms“

Verfasserin

Judith Hoppel

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreuer:

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

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Martin Czejka für die äußerst interessante Themenstellung, die zahlreichen Anregungen und die kompetente fachliche Unterstützung bedanken.

Des Weiteren gilt mein aufrichtiger Dank Mag. Azra Sahmanovic-Hrgovic und Mag. Philipp Buchner, die mir unermüdlich, immer freundlich und mit viel Geduld mit hilfreichen Hinweisen und Ratschlägen zur Seite standen und stets ein offenes Ohr für meine Anliegen hatten.

Zudem freut es mich, in meiner Studienkollegin Eva Mihola eine so gute und zuverlässige Freundin gefunden zu haben. Gemeinsam haben wir so manche Hürden unseres Studiums gemeistert.

Ein ganz besonderes „Dankeschön“ möchte ich abschließend meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, aussprechen, die mich nicht nur in finanzieller Hinsicht unterstützt, sondern auch immer an mich geglaubt und mir in den oft auch schwierigen Phasen den Rücken gestärkt haben. Ohne sie wäre dieses Studium erst gar nicht möglich gewesen.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

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

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

Wien, im Oktober 2012

INHALTSVERZEICHNIS

1	THEORETISCHER TEIL	1
1.1	Erlotinib.....	1
1.1.1	Struktur und chemische Eigenschaften von Erlotinib	1
1.1.2	Pharmakodynamik	2
1.1.3	Pharmakokinetik	4
1.1.4	Indikationen, Dosierung, Verabreichung.....	6
1.1.5	Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen	6
1.2	Klinisch relevante Labordaten	8
2	RATIONALE.....	11
3	EXPERIMENTELLER TEIL	12
3.1	Klinisches Setting.....	12
3.2	Arzneistoff-Dosierung.....	12
3.3	Patientendaten	14
3.3.1	Charakteristik.....	14
3.3.2	Laborparameter.....	15
3.4	Medikationseinnahme und Probenentnahme	18
3.5	Probenanalytik.....	23
3.5.1	Labora Ausstattung.....	23
3.5.2	Probenvorbereitung.....	24
3.5.2.1	Quantifizierung von Erlotinib und OSI420	24
3.5.2.2	Herstellung des Eluenten.....	27
3.5.3	Biometrische Berechnungen.....	28
3.5.4	Software.....	29
4	ERGEBNISSE	30
4.1	Veranschaulichung des Therapieverlaufes anhand von Chromatogrammen..	30
4.2	Rohdaten und Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven	34
4.2.1	Patient 22	34

4.2.2 Patient 23.....	37
4.2.3 Patient 24.....	40
4.2.4 Patient 27.....	44
4.2.5 Patient 28.....	47
4.2.6 Patient 29.....	50
4.2.7 Patient 30.....	53
4.2.8 Patient 31.....	56
4.2.9 Patient 32.....	58
4.2.10 Vergleich der Plasmakonzentrationen aller Patienten.....	60
4.3 Pharmakokinetische Parameter.....	85
5 DISKUSSION	87
6 ZUSAMMENFASSUNG	92
7 SUMMARY.....	93
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
TABELLENVERZEICHNIS	VII
LITERATURVERZEICHNIS	X
LEBENS LAUF	XII

1 THEORETISCHER TEIL

1.1 Erlotinib

1.1.1 Struktur und chemische Eigenschaften von Erlotinib

Erlotinib Hydrochlorid (Handelsname Tarceva[®], Hersteller F. Hoffmann-La Roche AG) ist ein selektiver und reversibler Inhibitor der Tyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors / humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors vom Typ 1 (EGFR).

Es handelt sich um ein Chinazolinamin mit der chemischen Bezeichnung N-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-amin. [1, 2, 3, 4, 5]

Die Summenformel von Erlotinib lautet $C_{22}H_{23}N_3O_4$, das Molekulargewicht beträgt 393,44 Dalton (g/mol). Erlotinib Hydrochlorid besitzt eine Summenformel von $C_{22}H_{23}N_3O_4 \cdot HCl$, hat ein Molekulargewicht von 429,90 Dalton (g/mol) und einen pKa-Wert von 5,42 bei 25 °C.

Erlotinib Hydrochlorid ist sehr leicht löslich in Wasser, leicht löslich in Methanol und praktisch unlöslich in Acetonitril, Aceton, Ethylacetat und Hexan. Die Wasserlöslichkeit ist abhängig vom pH-Wert mit einer erhöhten Löslichkeit bei einem pH-Wert kleiner als 5 aufgrund der Protonierung des sekundären Amins. Bei einem pH-Wert von ungefähr 2 liegt die maximale Löslichkeit bei etwa 0,4 mg/ml. [2, 3]

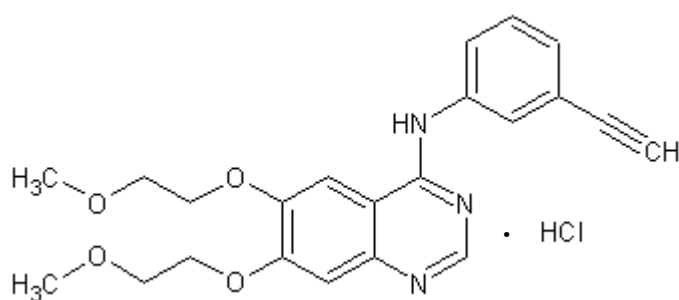


Abb. 1: Chemische Struktur von Erlotinib

1.1.2 Pharmakodynamik

Erlotinib ist ein selektiver und reversibler Inhibitor der humanen Tyrosinkinasedomäne des EGF-Rezeptors, welcher sowohl an der Oberfläche gesunder als auch maligner Zellen exprimiert wird. [1, 2, 3, 6] Er ist Teil der HER- (erbB-) Familie von Rezeptoren, zu der folgende vier Mitglieder zählen: HER1/EGFR (erbB1), HER 2/neu (erbB2), HER3 (erbB3) und HER4 (erbB4). [5, 7] Jeder Rezeptor besitzt eine extrazelluläre Ligandenbindungs-Domäne, eine transmembranäre Domäne und eine intrazelluläre Tyrosinkinase-Domäne. [5, 7] An die extrazelluläre Domäne des EGFR können Liganden wie zum Beispiel EGF, TGF α , HB-EGF, Amphiregulin, Betacellulin und Epiregulin spezifisch binden. [5, 6] Durch die Bindung eines Liganden kommt es zur Paarbildung mit einem gleich- oder andersartigen Rezeptor der HER-Familie (Homodimerisierung oder Heterodimerisierung). [5, 6, 7] Dadurch wird die intrazelluläre Tyrosinkinase aktiviert, es kommt zur Autophosphorylierung des Rezeptors und zur Aktivierung nachgeordneter Signaltransduktionskaskaden. [5, 6, 7, 8] Über den Ras/Raf/MEK/MAPK-Weg und die PI3K/Akt-Kaskade werden unter anderem Zellproliferation, Migration und Angiogenese ausgelöst. [5, 6]

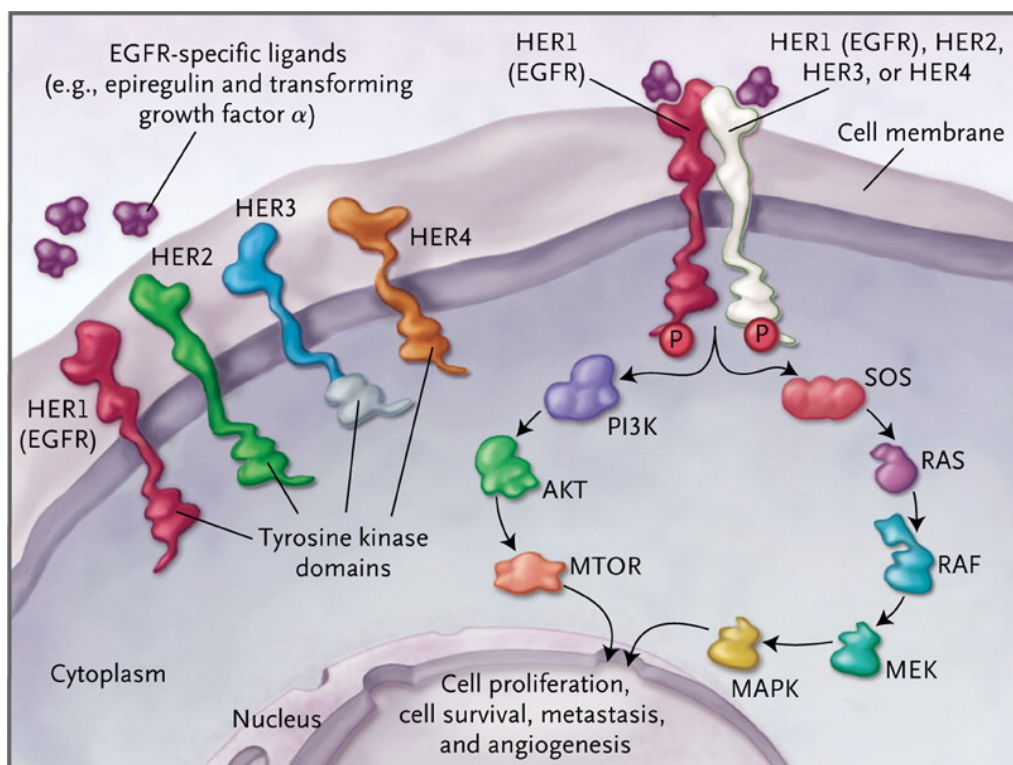


Abb. 2: Darstellung der durch Ligandenbindung ausgelösten Effekte auf den EGFR [9]

Es wurde nachgewiesen, dass die Expression von EGFR in vielen soliden Tumoren erhöht ist. Gründe für eine vermehrte Übermittlung von Wachstumssignalen durch den EGFR können beispielsweise eine Überexpression des Rezeptors, Rezeptor aktivierende Mutationen oder eine erhöhte Konzentration an EGFR-spezifischen Liganden sein. [10]

Es gibt zwei wesentliche Mechanismen zur therapeutischen Inhibition des EGFR: [5]

Einerseits monoklonale Antikörper (mAbs), die gegen die extrazelluläre Ligandenbindungs-Domäne gerichtet sind, und andererseits niedermolekulare Inhibitoren der intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne, wie zum Beispiel Erlotinib. [5, 7]

Erlotinib bindet kompetitiv an die ATP-Bindungsstelle der Tyrosinkinase-Domäne des EGFR. [5, 9] Dadurch wird die Autophosphorylierung des Rezeptors inhibiert und es kommt zur Blockade der nachfolgenden Signaltransduktionskaskaden. [5, 6, 7, 9]

Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) haben den Vorteil, dass sie oral bioverfügbar sind und viel schneller im Körper verteilt werden als monoklonale Antikörper. [5] Allerdings binden TKIs weniger spezifisch an ihr Target und weisen im Vergleich zu mAbs dosislimitierende Nebenwirkungen auf. [5]

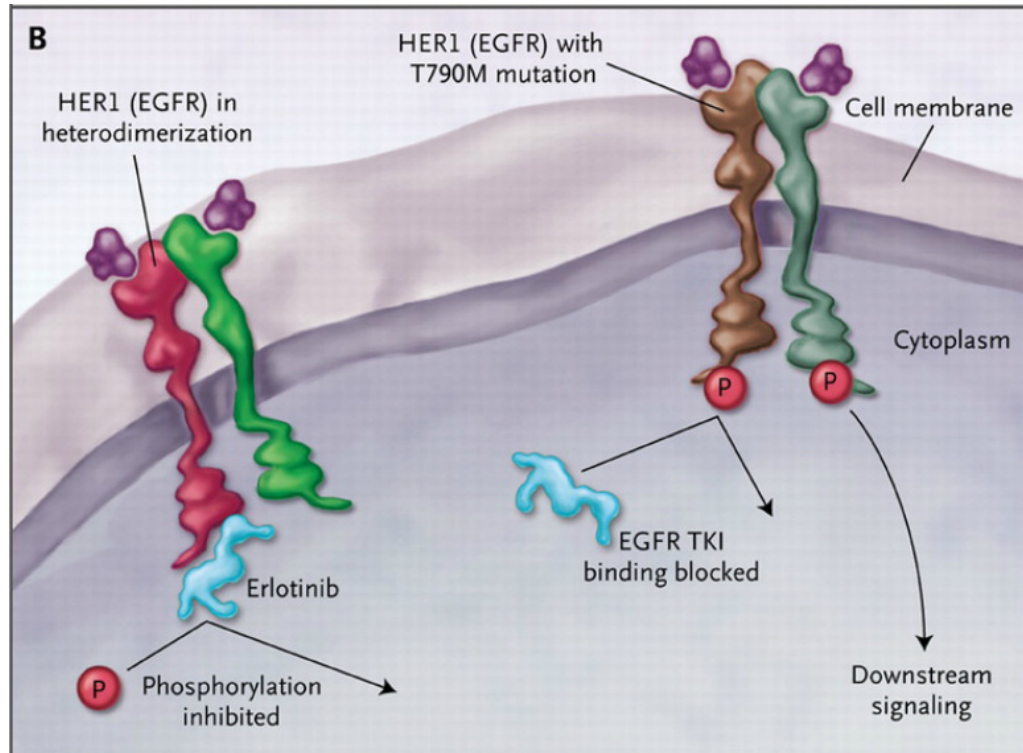


Abb. 3: Darstellung des Wirkmechanismus von Erlotinib [9]

1.1.3 Pharmakokinetik

Erlotinib wird nach oraler Verabreichung rasch absorbiert und erreicht die maximale Plasmakonzentration nach ungefähr vier Stunden. [1, 3, 6, 11] Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 59 %, das scheinbare Verteilungsvolumen im Durchschnitt 232 Liter. [1, 3, 6, 10] Die Plasmaproteinbindung von Erlotinib liegt bei zirka 95 %, wobei es an Serumalbumin und α 1-saures Glykoprotein bindet. [1, 3, 6, 10]

Erlotinib wird in der Leber primär durch CYP3A4 und in einem geringeren Ausmaß durch CYP1A2 verstoffwechselt. Weiters wird es extrahepatisch durch CYP3A4 im Darm, CYP1A1 in der Lunge und CYP1B1 im Tumorgewebe metabolisiert. [1, 2, 3, 6, 11]

Die Biotransformation von Erlotinib erfolgt hauptsächlich über folgende Stoffwechselwege: Zum einen erfolgt die O-Demethylierung einer oder beider Seitenketten mit anschließender Oxidation zur Carbonsäure (M11, ~ 29 %). Zum anderen kommt es zur Oxidation des Acetylenrestes zur Aryl-Carbonsäure (M6, ~ 21 %). Des Weiteren wird der aromatische Phenyl-Acetylenrest hydroxyliert (M16, ~ 10 %).

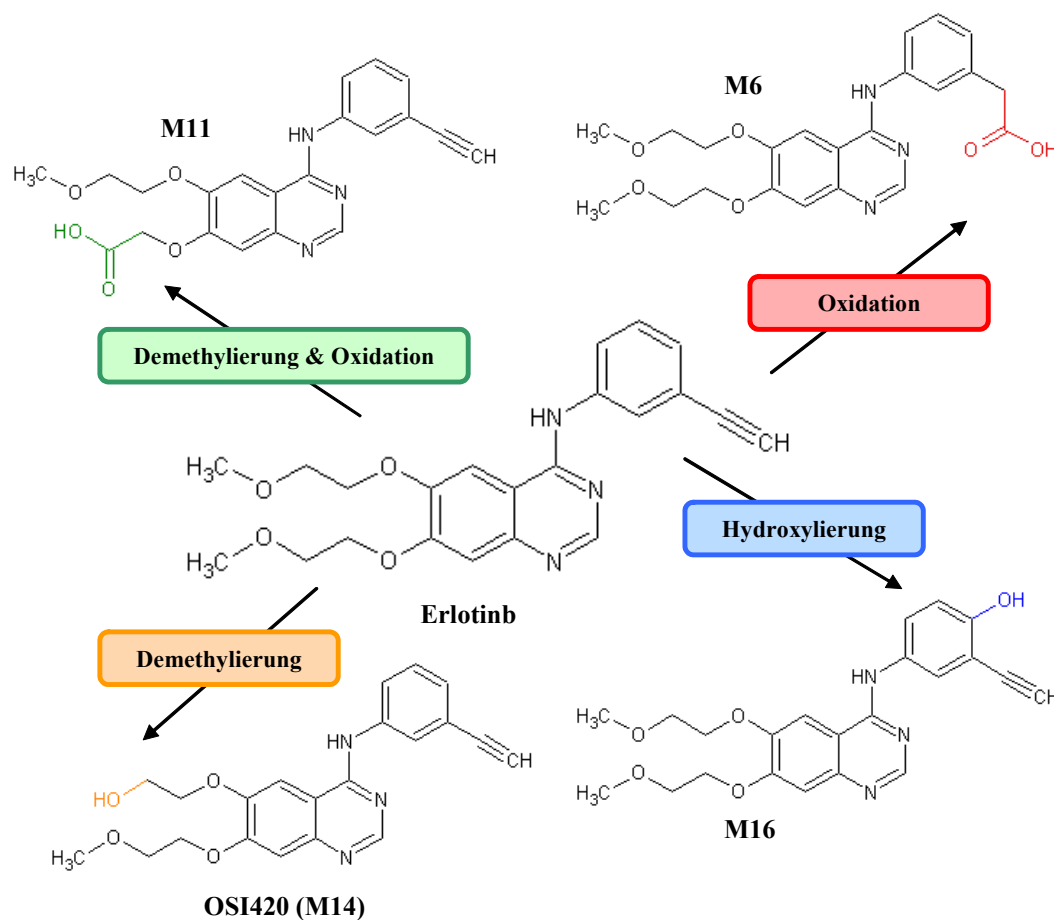


Abb. 4: Darstellung der Metabolisierung von Erlotinib

Die beiden Hauptmetaboliten, OSI420 und OSI413, werden durch O-Demethylierung einer Seitenkette gebildet. Sie liegen im Plasma zu weniger als 10 % vor und weisen eine ähnliche Pharmakokinetik wie Erlotinib auf. [1, 6, 8, 11]

Die Elimination von Erlotinib erfolgt hauptsächlich in Form der Metaboliten. Zirka 90 % werden über die Faeces ausgeschieden, etwa 9 % renal. Weniger als 2 % des Arzneistoffes werden unverändert ausgeschieden.

Erlotinib besitzt eine durchschnittliche scheinbare Clearance von 4,47 l/h bei einer medianen Halbwertszeit von 36,2 Stunden. Daraus kann man schließen, dass sich nach zirka sieben bis acht Tagen die Plasmakonzentration im Steady State befindet. [1, 3, 6, 10, 11]

1.1.4 Indikationen, Dosierung, Verabreichung

Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen profitieren bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) von einer First-Line-Therapie mit Erlotinib. Eine weitere Indikation ist die Erhaltungsbehandlung bei zuvor genanntem NSCLC mittels Monotherapie bei stagnierendem beziehungsweise ausbleibendem Chemotherapieerfolg.

In Kombination mit Gemcitabin findet Erlotinib Anwendung bei der Therapie von metastasiertem Pankreaskarzinom. [1, 6]

Als Darreichungsform stehen 25 mg, 100 mg und 150 mg Filmtabletten zur Verfügung.

Bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom beträgt die empfohlene Tagesdosis 150 mg, beim Pankreaskarzinom hingegen 100 mg. In beiden Fällen sollte die Einnahme von Tarceva® einmal täglich, mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit erfolgen, weil die Bioverfügbarkeit bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme beinahe 100 % erreichen kann. [1, 3, 6, 9, 12]

1.1.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Die am häufigsten auftretende Nebenwirkung bei der Behandlung mit Tarceva® ist der akneähnliche Hautausschlag (Rash), der innerhalb von zwei Wochen nach Beginn der Therapie im Gesicht und am Oberkörper auftritt. [3, 5, 6] Die Entwicklung dieses Hautausschlages scheint ein Kennzeichen für das positive Ansprechen auf die Therapie mit TKIs zu sein. [5]

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind vor allem Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Dehydrierung, Diarrhö, Stomatitis und Mukositis. [1, 3, 5, 6, 13]

Erlotinib wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert. Daher ist damit zu rechnen, dass CYP3A4-Inhibitoren, wie zum Beispiel Azol-Antimykotika, Protease-Inhibitoren, Erythromycin oder Clarithromycin, die Verstoffwechselung von Erlotinib herabsetzen und somit dessen Plasmakonzentration erhöhen. Hingegen steigern CYP3A4-Induktoren, wie zum Beispiel Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate oder Johanniskraut, die Metabolisierung und verringern die Bioverfügbarkeit von Erlotinib. [1, 3, 6, 9]

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Tarceva[®] mit Kumarinderivaten (zum Beispiel Warfarin) wurden eine erhöhte International Normalized Ratio (INR) sowie Blutungen beobachtet. [1, 6]

Bei starken Rauchern kommt es zur CYP1A1-Induktion, die mit einer Reduktion der Plasmakonzentration von Erlotinib einhergeht. [1, 3, 4, 9]

Arzneistoffe, die den pH-Wert im oberen Gastrointestinaltrakt beeinflussen, können die Löslichkeit von Erlotinib verändern und seine Bioverfügbarkeit reduzieren. Dazu zählen Protonenpumpenhemmer (zum Beispiel Omeprazol), H₂-Rezeptorantagonisten (zum Beispiel Ranitidin) und Antazida. [1, 3, 6]

In der Literatur gibt es widersprüchliche Angaben bezüglich möglicher Interaktionen zwischen Erlotinib (Tarceva[®]) und Capecitabin (Xeloda[®]).

Einerseits verändert sich das pharmakologische Profil von Erlotinib nicht wesentlich bei Anwesenheit von Capecitabin, andererseits wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Erlotinib beschrieben. [1, 14, 15]

Bei Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Erlotinib oder einen seiner Bestandteile darf Tarceva[®] nicht verabreicht werden. [1, 3]

1.2 Klinisch relevante Labordaten

Erkrankungen gehen mit einer Veränderung diverser physiologischer Parameter einher.

Bei Prävention, Früherkennung und Verlaufskontrolle vieler Krankheiten spielt die Bestimmung spezifischer Laborwerte eine wesentliche Rolle.

In Tabelle 1 werden die Referenzbereiche der Blutparameter dargestellt, die für die Patienten dieser Studie relevant sind.

Tab. 1: Blutparameter und Referenzbereiche [16]

Blutparameter	Synonym / Abkürzung	Referenzbereich
Carcinoembryonales Antigen	CEA	1,5 - 5,0 µg/L
Gastrointestinal Cancer Antigen	CA 19-9, GICA	< 37 U/ml
Totalprotein	TP, Protein	66 - 83 g/L
Serumalbumin	Albumin	30 - 53 g/L
Gesamtbilirubin	Bilirubin	0,1 - 1,2 mg/dL
Alkalische Phosphatase	AP	30 - 120 U/L
Aspartat-Aminotransferase	ASAT, AST, GOT	♀ < 31 U/L ♂ < 35 U/L
Alanin-Aminotransferase	ALAT, ALT, GPT	♀ < 34 U/L ♂ < 45 U/L
Gamma-Glutamyl-Transferase	GGT, γ-GT, Gamma-GT	♀ < 40 U/L ♂ < 60 U/L
Lactat-Dehydrogenase	LDH	♀ < 247 U/L ♂ < 248 U/L

Carcinoembryonales Antigen:

CEA ist ein Tumormarker und wird unter anderem in der Dickdarmschleimhaut gebildet. Dieser kann etwa beim Leber- beziehungsweise Kolorektalkarzinom oder einer Pankreatitis erhöht sein.

Gastrointestinal Cancer Antigen:

CA 19-9 ist ebenfalls ein Tumormarker. Dieser dient zum Beispiel zur Diagnose und Nachsorge von Tumoren des Pankreas, Magens, Kolons und Rektums beziehungsweise der Leber oder Gallenwege.

Totalprotein:

Abweichungen vom Referenzbereich können unter anderem ein Hinweis auf chronische Nieren- und Lebererkrankungen, maligne Tumore, Ödeme, rezidivierende Durchfälle, Protein-Mangelernährung oder Malabsorption sein.

Serumalbumin:

Albumin wird in der Leber gebildet und kann beispielsweise bei Leberfunktionsstörungen, Proteinmangelernährung oder Ödemen von seinen Normwerten abweichen.

Gesamtbilirubin:

Bilirubin ist das Hauptabbauprodukt der Erythrozyten. Gelbsucht ist ein Anzeichen für einen erhöhten Bilirubinwert im Blut. Ursachen, die zu einem Ikterus führen, können zum Beispiel ein erhöhtes prähepatisches Bilirubinangebot, Funktionsstörungen der Leber oder eine Blockade der Gallenwege (= Cholestase) sein.

Alkalische Phosphatase:

Erhöhte Werte dieses Enzyms treten in erster Linie bei Knochen- und Leber/Galle-Erkrankungen, wie zum Beispiel beim Obstruktionsikterus oder Leberkarzinom, auf.

Aspartat-Aminotransferase:

ASAT wird in Kombination mit ALAT zur Differentialdiagnose und Bestimmung der Progression von Lebererkrankungen ermittelt. Des Weiteren ist eine Erhöhung dieser Transaminase ein Indikator für das Ausmaß der Herzmuskelschädigung nach einem Myokardinfarkt.

Alanin-Aminotransferase:

ALAT wird hauptsächlich in der Leber gebildet. Bei diversen hepatischen Erkrankungen, wie zum Beispiel viralen oder chronischen Lebererkrankungen sowie bei Verdacht auf Leberkarzinom, kommt es zu einer Erhöhung des Referenzwertes.

Gamma-Glutamyl-Transferase:

Der Bildungsort dieses Enzyms ist die Leber. GGT ist eine weitere Kenngröße zur Bestimmung und Beurteilung von Leber/Galle-Erkrankungen. Dazu zählen beispielsweise Leberzirrhose, Cholestase, Lebertumore und -metastasen.

Lactat-Dehydrogenase:

LDH ist ein ubiquitär vorkommendes Enzym. Daher kann man bei erhöhten LDH-Werten auf eine Zellschädigung im jeweiligen Gewebe schließen. Einen spezifischeren Hinweis auf das betroffene Organ liefern die fünf Isoenzyme LDH1 bis LDH5. [16, 17, 18]

2 RATIONALE

Im Rahmen einer kombinierten Therapie mit Bevacizumab und Capecitabin werden von einzelnen Patienten die Plasmakonzentrationen von Erlotinib über Tage, Wochen und Monate erfasst. Des Weiteren wird das Ausmaß der Bildung des Hauptmetaboliten von Erlotinib, OSI420, ermittelt.

Im letzten Teil der Diplomarbeit werden im Zuge dieser klinischen Phase 1b-Studie die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter beschrieben.

3 EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Klinisches Setting

In der vorliegenden Diplomarbeit wurden Plasmaproben im Rahmen einer Phase 1b-Studie untersucht, die von Patienten aus dem Kaiser-Franz-Josef-Krankenhaus stammen. Nach der Abnahme werden die Proben zentrifugiert und bei -80 °C gelagert. Die Analyse erfolgte am Department für Klinische Pharmazie und Diagnostik der Universität Wien.

Bei allen Patienten wurde die Diagnose eines lokal fortgeschrittenen, inoperablen und/oder metastasierenden Pankreaskarzinoms gestellt. [EUDRACT # 2008-004444-36]

3.2 Arzneistoff-Dosierung

Die Therapie besteht aus drei 14-tägigen Zyklen. In dieser Diplomarbeit wurden Plasmaproben aus Dose Level (DL) 4 und 7 analysiert. Dose Level 5 und 6 wurden seitens der Klinik ausgelassen.

Tab. 2: Studiendesign

	Zyklus 1		Zyklus 2		Zyklus 3	
	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6
DL 4	ERL	ERL	ERL	ERL	ERL	ERL
	CCB	CCB	CCB	CCB	CCB	CCB
	BVC		BVC		BVC	
DL 7	ERL	ERL	ERL	ERL	ERL	ERL
	CCB	CCB	CCB	CCB	CCB	CCB
	BVC		BVC		BVC	
DL 4	ERL	100 mg, 1 x täglich, peroral				
	CCB	900 mg/m ² , 2 x täglich, peroral				
	BVC	5 mg/kg, am 1. Tag jedes 14-tägigen Zyklus, intravenös über 2h				
DL 7	ERL	150 mg, 1 x täglich, peroral				
	CCB	800 mg/m ² , 2 x täglich, peroral				
	BVC	5 mg/kg, am 1. Tag jedes 14-tägigen Zyklus, intravenös über 2h				

Nach der Tabletteneinnahme werden am ersten Tag zuerst stündlich Blutproben entnommen. Die achte Blutabnahme erfolgt jedoch nach einem zweistündigen Intervall. Um die Patienten nicht einer zusätzlichen Belastung auszusetzen, werden an den Tagen zwei bis acht lediglich ein Pre-Dose- und ein Vier-Stunden-Wert bestimmt, wobei letzterer in etwa dem zu erwartenden $t_{\max}$ entsprechen sollte. Danach werden diese beiden Werte nur noch einmal wöchentlich ermittelt.

Tab. 3: Blutabnahmeschema

Blutabnahmeschema	Woche 1								
	Tag 1	0 h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	8h
	Tag 2	0 h ^{*)}				4h			
	Tag 3	0 h				4h			
	Tag 4	0 h				4h			
	Tag 5	0 h				4h			
	Tag 6	0 h				4h			
	Tag 7	0 h				4h			
	Woche 2								
	Tag 8	0 h				4h			
	Wochenproben								
	Woche 3	0 h				4h			
	Woche 4	0 h				4h			
	Woche 5	0 h				4h			
	Woche 6	0 h				4h			
	Woche 7	0 h				4h			
	etc.	0 h				4h			

^{*)} Der 0 h-Wert von Tag zwei entspricht dem 24 h-Wert des ersten Tages.

3.3 Patientendaten

3.3.1 Charakteristik

- Dose Level 4

Tab. 4: Patientencharakteristik von Dose Level 4

DL 4	Patient 22	Patient 23	Patient 24	Patient 27	Patient 28	Patient 29
Alter	67	55	70	60	69	59
Geschlecht	♀	♂	♂	♂	♂	♂
Gewicht [kg]	48.7	73	67.4	78	97	70
Größe [cm]	156.5	176	169	178	183	186
Körperoberfläche [m ²]	1.47	1.89	1.77	1.96	2.19	1.39
Ethnische Herkunft	Kaukasier					
Diagnose	Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom					
Dosis Erlotinib [mg/day]	100					
Dosis Capecitabin [mg/m ²]	900					
Dosis Bevacizumab [mg/kg]	5					

- Dose Level 7

Tab. 5: Patientencharakteristik von Dose Level 7

DL 7	Patient 30	Patient 31	Patient 32
Alter	70	69	55
Geschlecht	♂	♂	♂
Gewicht [kg]	72.5	60	71
Größe [cm]	174.5	179	178
Körperoberfläche [m ²]	1.88	1.76	1.88
Ethnische Herkunft	Kaukasier		
Diagnose	Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom		
Dosis Erlotinib [mg/day]	150		
Dosis Capecitabin [mg/m ²]	800		
Dosis Bevacizumab [mg/kg]	5		

3.3.2 Laborparameter

- Patient 22

Tab. 6: Laborparameter von Patient 22

Blutparameter	Einheit	Pre-Dose	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 8
CEA	µg/L	10.09	n/a	n/a	n/a	n/a
CA 19-9	kU/L	1089.00	n/a	n/a	n/a	n/a
Protein	g/L	67.00	70.00	n/a	n/a	63.00
Albumin	g/L	40.90	42.90	n/a	n/a	38.90
Bilirubin	mg/dL	0.30	0.30	n/a	n/a	0.20
AP	U/L	181.00	175.00	n/a	n/a	162.00
ASAT	U/L	28.00	26.00	n/a	n/a	30.00
ALAT	U/L	25.00	24.00	n/a	n/a	30.00
GGT	U/L	153.00	155.00	n/a	n/a	156.00
LDH	U/L	155.00	131.00	n/a	n/a	153.00

- Patient 23

Tab. 7: Laborparameter von Patient 23

Blutparameter	Einheit	Pre-Dose	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 8
CEA	µg/L	1.96	n/a	n/a	n/a	n/a
CA 19-9	kU/L	191.70	n/a	n/a	n/a	n/a
Protein	g/L	70.00	69.00	59.00	59.00	60.00
Albumin	g/L	45.10	44.80	37.00	35.50	36.90
Bilirubin	mg/dL	0.40	0.20	0.20	0.10	0.10
AP	U/L	51.00	67.00	66.00	66.00	69.00
ASAT	U/L	15.00	17.00	20.00	22.00	28.00
ALAT	U/L	29.00	26.00	24.00	28.00	40.00
GGT	U/L	27.00	40.00	62.00	78.00	101.00
LDH	U/L	108.00	157.00	132.00	155.00	177.00

- Patient 24

Tab. 8: Laborparameter von Patient 24

Blutparameter	Einheit	Pre-Dose	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 8
CEA	µg/L	6.18	n/a	n/a	n/a	n/a
CA 19-9	kU/L	555.00	n/a	n/a	n/a	n/a
Protein	g/L	70.00	66.00	60.00	61.00	62.00
Albumin	g/L	49.20	47.70	39.80	39.90	41.80
Bilirubin	mg/dL	0.80	0.70	0.80	0.80	1.00
AP	U/L	56.00	54.00	51.00	49.00	57.00
ASAT	U/L	20.00	18.00	21.00	31.00	19.00
ALAT	U/L	27.00	23.00	21.00	28.00	24.00
GGT	U/L	18.00	20.00	17.00	17.00	18.00
LDH	U/L	193.00	198.00	207.00	264.00	179.00

- Patient 27

Tab. 9: Laborparameter von Patient 27

Blutparameter	Einheit	Pre-Dose	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 8
CEA	µg/L	36.67	n/a	n/a	n/a	n/a
CA 19-9	kU/L	98497.00	n/a	n/a	n/a	n/a
Protein	g/L	74.00	70.00	67.00	70.00	70.00
Albumin	g/L	41.20	40.80	38.90	41.60	41.20
Bilirubin	mg/dL	0.77	0.99	1.20	1.45	1.42
AP	U/L	186.00	202.00	199.00	187.00	173.00
ASAT	U/L	31.00	30.00	30.00	32.00	30.00
ALAT	U/L	83.00	46.00	43.00	44.00	37.00
GGT	U/L	358.00	374.00	367.00	350.00	329.00
LDH	U/L	166.00	188.00	156.00	177.00	176.00

- Patient 28

Tab. 10: Laborparameter von Patient 28

Blutparameter	Einheit	Pre-Dose	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 8
CEA	µg/L	23.96	n/a	n/a	n/a	n/a
CA 19-9	kU/L	1872.00	n/a	n/a	n/a	n/a
Protein	g/L	71.00	71.00	70.00	68.00	72.00
Albumin	g/L	32.40	34.50	32.50	32.10	33.70
Bilirubin	mg/dL	0.57	0.66	0.60	0.69	0.66
AP	U/L	444.00	300.00	629.00	655.00	887.00
ASAT	U/L	46.00	27.00	132.00	71.00	109.00
ALAT	U/L	61.00	36.00	133.00	105.00	103.00
GGT	U/L	455.00	281.00	908.00	951.00	1425.00
LDH	U/L	223.00	183.00	276.00	203.00	235.00

- Patient 29

Tab. 11: Laborparameter von Patient 29

Blutparameter	Einheit	Pre-Dose	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 8
CEA	µg/L	4.40	n/a	n/a	n/a	n/a
CA 19-9	kU/L	1.88	n/a	n/a	n/a	n/a
Protein	g/L	72.00	73.00	68.00	67.00	65.00
Albumin	g/L	35.00	34.50	31.00	34.80	32.60
Bilirubin	mg/dL	0.77	0.55	0.65	0.60	0.54
AP	U/L	583.00	746.00	687.00	729.00	683.00
ASAT	U/L	46.00	66.00	51.00	48.00	49.00
ALAT	U/L	46.00	67.00	58.00	58.00	58.00
GGT	U/L	1139.00	1506.00	1382.00	1458.00	n/a
LDH	U/L	219.00	267.00	235.00	216.00	234.00

- Patient 30

Tab. 12: Laborparameter von Patient 30

Blutparameter	Einheit	Pre-Dose	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 8
CEA	µg/L	3.01	n/a	n/a	n/a	n/a
CA 19-9	kU/L	175.90	n/a	n/a	n/a	n/a
Protein	g/L	72.00	n/a	n/a	n/a	n/a
Albumin	g/L	32.00	n/a	n/a	n/a	n/a
Bilirubin	mg/dL	1.41	n/a	n/a	n/a	n/a
AP	U/L	259.00	n/a	n/a	n/a	n/a
ASAT	U/L	52.00	n/a	n/a	n/a	n/a
ALAT	U/L	39.00	n/a	n/a	n/a	n/a
GGT	U/L	173.00	n/a	n/a	n/a	n/a
LDH	U/L	191.00	n/a	n/a	n/a	n/a

- Patient 31

Tab. 13: Laborparameter von Patient 31

Blutparameter	Einheit	Pre-Dose	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 8
CEA	µg/L	2.40	n/a	n/a	2.60	n/a
CA 19-9	kU/L	1150.04	n/a	n/a	1336.16	n/a
Protein	g/L	59.00	59.00	57.00	60.00	57.00
Albumin	g/L	n/a	37.00	36.00	38.00	37.00
Bilirubin	mg/dL	0.54	0.74	0.73	0.83	0.87
AP	U/L	126.00	82.00	68.00	73.00	67.00
ASAT	U/L	24.00	22.00	25.00	21.00	20.00
ALAT	U/L	20.00	16.00	19.00	19.00	16.00
GGT	U/L	19.00	19.00	18.00	18.00	16.00
LDH	U/L	132.00	151.00	138.00	140.00	128.00

- Patient 32

Tab. 14: Laborparameter von Patient 32

Blutparameter	Einheit	Pre-Dose	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 8
CEA	µg/L	3946.00	n/a	n/a	n/a	n/a
CA 19-9	kU/L	75.02	n/a	n/a	n/a	n/a
Protein	g/L	80.00	n/a	n/a	n/a	n/a
Albumin	g/L	38.40	n/a	n/a	n/a	n/a
Bilirubin	mg/dL	0.30	n/a	n/a	n/a	n/a
AP	U/L	805.00	n/a	n/a	n/a	n/a
ASAT	U/L	51.00	n/a	n/a	n/a	n/a
ALAT	U/L	40.00	n/a	n/a	n/a	n/a
GGT	U/L	77.00	n/a	n/a	n/a	n/a
LDH	U/L	360.00	n/a	n/a	n/a	n/a

3.4 Medikationseinnahme und Probenentnahme

30 Minuten nach dem Frühstück wird Xeloda[®] (Capecitabin) eingenommen. Nach einer zweistündigen Pause erfolgt die Einnahme von Tarceva[®] (Erlotinib). Nach weiteren drei Stunden wird Avastin[®] (Bevacizumab) verabreicht. [8]

- Patient 22

Tab. 15: Medikationseinnahme von Patient 22

Medikationseinnahme (T1)	
Capecitabin (Xeloda [®]) am Morgen	09:00
Erlotinib (Tarceva [®])	11:03
Bevacizumab (Avastin [®])	14:00
Capecitabin (Xeloda [®]) am Abend	17:45

Tab. 16: Blutabnahmezeiten von Patient 22

Blutabnahmezeiten									
	Pre-Dose	Einnahme	1h	2h	3h	4h	5h	6h	8h
Tag 1	08:04	11:03	12:04	13:05	14:00	15:00	16:02	17:04	19:00
Tag 2	09:58	10:15				14:06			
Tag 3	09:48	10:20				14:21			
Tag 4	09:50	10:30				14:23			
Tag 5	09:56	10:00				13:56			
Tag 6	10:00	10:20				14:20			
Tag 7	09:59	10:00				13:45			
Tag 8	09:55	10:05				13:54			

- Patient 23

Tab. 17: Medikationseinnahme von Patient 23

Medikationseinnahme (T1)	
Capecitabin (Xeloda®) am Morgen	09:30
Erlotinib (Tarceva®)	11:30
Bevacizumab (Avastin®)	14:36
Capecitabin (Xeloda®) am Abend	17:55

Tab. 18: Blutabnahmezeiten von Patient 23

Blutabnahmezeiten									
	Pre-Dose	Einnahme	1h	2h	3h	4h	5h	6h	8h
Tag 1	08:30	11:30	12:30	13:32	14:35	15:35	16:30	17:30	19:30
Tag 2	10:00	10:40				13:58			
Tag 3	10:04	11:05				14:05			
Tag 4	10:30	10:40				13:58			
Tag 5	10:45	11:00				14:18			
Tag 6	10:30	11:00				14:05			
Tag 7	10:00	11:00				14:18			
Tag 8	10:10	10:40				13:10			

- Patient 24

Tab. 19: Medikationseinnahme von Patient 24

Medikationseinnahme (T1)	
Capecitabin (Xeloda®) am Morgen	09:45
Erlotinib (Tarceva®)	11:45
Bevacizumab (Avastin®)	14:49
Capecitabin (Xeloda®) am Abend	17:45

Tab. 20: Blutabnahmezeiten von Patient 24

Blutabnahmezeiten									
	Pre-Dose	Einnahme	1h	2h	3h	4h	5h	6h	8h
Tag 1	11:45	11:45	12:45	13:43	14:48	15:45	16:47	17:43	19:45
Tag 2	10:25	10:30				14:30			
Tag 3	10:13	10:15				14:32			
Tag 4	09:44	09:45				15:27			
Tag 5	10:14	10:15				14:40			
Tag 6	10:10	11:00				14:58			
Tag 7	09:08	10:20				14:18			
Tag 8	09:25	10:30				13:25			

- Patient 27

Tab. 21: Medikationseinnahme von Patient 27

Medikationseinnahme (T1)	
Capecitabin (Xeloda [®]) am Morgen	08:50
Erlotinib (Tarceva [®])	10:52
Bevacizumab (Avastin [®])	13:48
Capecitabin (Xeloda [®]) am Abend	18:00

Tab. 22: Blutabnahmezeiten von Patient 27

Blutabnahmezeiten									
	Pre-Dose	Einnahme	1h	2h	3h	4h	5h	6h	8h
Tag 1	10:51	10:52	11:52	12:52	13:48	14:49	15:55	16:56	18:47
Tag 2	10:04	10:10				14:10			
Tag 3	10:02	10:20				14:16			
Tag 4	10:01	10:15				14:02			
Tag 5	10:02	10:10				14:04			
Tag 6	10:01	10:10				14:02			
Tag 7	10:00	10:15				13:52			
Tag 8	10:06	10:15				14:05			

- Patient 28

Tab. 23: Medikationseinnahme von Patient 28

Medikationseinnahme (T1)	
Capecitabin (Xeloda [®]) am Morgen	08:52
Erlotinib (Tarceva [®])	11:06
Bevacizumab (Avastin [®])	14:02
Capecitabin (Xeloda [®]) am Abend	n/a

Tab. 24: Blutabnahmezeiten von Patient 28

Blutabnahmezeiten									
	Pre-Dose	Einnahme	1h	2h	3h	4h	5h	6h	8h
Tag 1	11:00	11:06	12:03	13:04	14:00	15:10	16:06	17:03	18:53
Tag 2	10:20	10:05				14:20			
Tag 3	10:00	12:25				14:04			
Tag 4	10:12	12:20				14:06			
Tag 5	10:10	13:15				14:05			
Tag 6	10:20	14:25				14:10			
Tag 7	10:08	12:25				14:07			
Tag 8	09:58	13:31				14:06			

- Patient 29

Tab. 25: Medikationseinnahme von Patient 29

Medikationseinnahme (T1)	
Capecitabin (Xeloda [®]) am Morgen	08:45
Erlotinib (Tarceva [®])	10:58
Bevacizumab (Avastin [®])	13:10
Capecitabin (Xeloda [®]) am Abend	17:45

Tab. 26: Blutabnahmezeiten von Patient 29

Blutabnahmezeiten									
	Pre-Dose	Einnahme	1h	2h	3h	4h	5h	6h	8h
Tag 1	10:51	10:58	11:49	12:48	13:47	14:46	15:42	16:42	18:42
Tag 2	09:57	10:00				14:09			
Tag 3	09:55	10:00				13:56			
Tag 4	10:02	10:05				14:01			
Tag 5	10:00	10:15				14:01			
Tag 6	10:00	10:05				13:58			
Tag 7	09:55	10:00				14:00			
Tag 8	10:05	10:15				13:58			

- Patient 30

Tab. 27: Medikationseinnahme von Patient 30

Medikationseinnahme (T1)	
Capecitabin (Xeloda [®]) am Morgen	09:15
Erlotinib (Tarceva [®])	n/a
Bevacizumab (Avastin [®])	n/a
Capecitabin (Xeloda [®]) am Abend	18:00

Tab. 28: Blutabnahmezeiten von Patient 30

Blutabnahmezeiten									
	Pre-Dose	Einnahme	1h	2h	3h	4h	5h	6h	8h
Tag 1	11:19	n/a	12:19	13:20	14:21	15:20	16:20	17:16	19:12
Tag 2	09:55	n/a				14:10			
Tag 3	09:58	10:00				14:00			
Tag 4	10:00	n/a				14:02			
Tag 5	10:00	n/a				14:02			
Tag 6	10:02	n/a				14:04			
Tag 7	10:09	n/a				14:00			
Tag 8	10:00	n/a				14:00			

- Patient 31

Tab. 29: Medikationseinnahme von Patient 31

Medikationseinnahme (T1)	
Capecitabin (Xeloda [®]) am Morgen	08:12
Erlotinib (Tarceva [®])	10:01
Bevacizumab (Avastin [®])	13:07
Capecitabin (Xeloda [®]) am Abend	17:00

Tab. 30: Blutabnahmezeiten von Patient 31

Blutabnahmezeiten									
	Pre-Dose	Einnahme	1h	2h	3h	4h	5h	6h	8h
Tag 1	10:00	10:01	10:59	12:00	13:03	14:00	15:03	16:00	18:00
Tag 2	10:00	10:00				14:05			
Tag 3	10:05	10:00				14:03			
Tag 4	10:05	n/a				14:00			
Tag 5	10:03	n/a				14:00			
Tag 6	n/a	n/a				n/a			
Tag 7	n/a	n/a				n/a			
Tag 8	n/a	n/a				n/a			

- Patient 32

Tab. 31: Medikationseinnahme von Patient 32

Medikationseinnahme (T1)	
Capecitabin (Xeloda [®]) am Morgen	n/a
Erlotinib (Tarceva [®])	n/a
Bevacizumab (Avastin [®])	n/a
Capecitabin (Xeloda [®]) am Abend	n/a

Tab. 32: Blutabnahmezeiten von Patient 32

Blutabnahmezeiten									
	Pre-Dose	Einnahme	1h	2h	3h	4h	5h	6h	8h
Tag 1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Tag 2	n/a	n/a				n/a			
Tag 3	n/a	n/a				n/a			
Tag 4	n/a	n/a				n/a			
Tag 5	n/a	n/a				n/a			
Tag 6	n/a	n/a				n/a			
Tag 7	n/a	n/a				n/a			
Tag 8	n/a	n/a				n/a			

3.5 Probenanalytik

3.5.1 Laborausstattung



Abb. 5: ELITE LaChrom MERCK HITACHI HPLC-System

Tab. 33: Parameter des HPLC-Systems

ELITE LaChrom MERCK HITACHI HPLC-System	
Vorsäule	Li ChroCART [®] 4-4 Li Chrospher [®] 100 RP-18 (5 µm)
Trennsäule	EC 250/4 NUCLEOSIL 105-5 C18 (MACHEREY-NAGEL)
Säulenofen	JETSTREAM 2 PLUS
Säulentemperatur	37 °C
Eluent	Acetonitril/Aqua bidest. (55/45 %, v/v) + 1 ml 8.5 % H ₃ PO ₄
Flussrate	0.6 ml/min.
Druck	~ 80 bar
Injektionsvolumen	30 µl
Wellenlänge	348 nm
UV Detektor	L-2450
Analysenzeit	15 min.
Retentionszeiten	Erlotinib: ~ 9-10 min. OSI420: ~ 6-7 min.
Pumpe	L-2130
Auto Sampler	L-2200
Software	EZChrom Elite

Tab. 34: Verwendete Geräte und Materialien

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

Tab. 35: Verwendete Chemikalien und Reagentien

Chemikalien & Reagentien	Hersteller
Acetonitril	Merck KGaA
Aqua bidest.	Department für Pharmakognosie, Universität Wien
Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat	Merck KGaA
Methanol	Merck KGaA
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat	Merck KGaA
Acetonitril/Aqua bidest. (55/45 %, v/v) + 1 ml 8.5 % H ₃ PO ₄	
MeOH/NaH ₂ PO ₄ (90/10 %, v/v)	
Na ₂ HPO ₄ · 2 H ₂ O, 10 mmol (= 1.8 g/l), M = 177.99 g/mol	
NaH ₂ PO ₄ · 1 H ₂ O, 10 mmol (= 1.4 g/l), M = 137.99 g/mol	

3.5.2 Probenvorbereitung

3.5.2.1 Quantifizierung von Erlotinib und OSI420

Eichgerade:

Erlotinib und dessen Metabolit OSI420 liegen jeweils in Form eines Pulvers vor.

Zur Herstellung der Standardlösungen werden ca. 0,5 mg des jeweiligen Pulvers in einer Mischung aus Aqua bidest. und MeOH (50/50 %, v/v) gelöst. Die Menge dieser Mischung richtet sich nach der Einwaage des Pulvers, sodass jede der beiden Standardlösungen eine Konzentration von 0,5 mg/ml besitzt. Anschließend werden die Standardlösungen auf Eppendorfgefäße aufgeteilt und bei -80 °C eingefroren.

Je 20 µl dieser Lösungen werden zu 1960 µl Plasma dazugegeben und am Vortex Mixer gut gemischt. Daraus ergibt sich eine Konzentration von 5 µg/ml. Davon wird 1 ml entnommen und in eine Epruvette pipettiert, in der bereits 1 ml Plasma vorgelegt wurde. Dies wiederum ergibt eine Konzentration von 2,5 µg/ml. Diese Verdünnungsschritte werden so lange wiederholt, bis man eine Konzentration von 0,020 µg/ml erreicht.

Konzentrationen: 5,000 µg/ml Erlotinib + OSI420
 2,500 µg/ml Erlotinib + OSI420 (= 1 ml 5,000 µg/ml + 1 ml Plasma)
 1,250 µg/ml Erlotinib + OSI420 (= 1 ml 2,500 µg/ml + 1 ml Plasma)
 0,625 µg/ml Erlotinib + OSI420 (= 1 ml 1,250 µg/ml + 1 ml Plasma)
 0,312 µg/ml Erlotinib + OSI420 (= 1 ml 0,625 µg/ml + 1 ml Plasma)
 0,156 µg/ml Erlotinib + OSI420 (= 1 ml 0,312 µg/ml + 1 ml Plasma)
 0,078 µg/ml Erlotinib + OSI420 (= 1 ml 0,156 µg/ml + 1 ml Plasma)
 0,039 µg/ml Erlotinib + OSI420 (= 1 ml 0,078 µg/ml + 1 ml Plasma)
 0,020 µg/ml Erlotinib + OSI420 (= 1 ml 0,039 µg/ml + 1 ml Plasma)

Festphasenextraktion:

Durchführung:

- Mischen der Proben am Vortex Mixer
- Aufstecken der Kartuschen auf die Vakuum-Festphasen-Extraktionseinheit
- Anlegen eines Vakuums von -300 mbar (-30 kPa)
- Aktivierung der Kartuschen mit 900 µl MeOH
- Vorkonditionierung mit 900 µl Na₂HPO₄
- Auftragen von 900 µl Probe
- Waschen der Kartuschen mit 900 µl Na₂HPO₄
- Elution von Erlotinib und OSI420 mit 900 µl MeOH/NaH₂PO₄ (90/10 %, v/v), wobei die Kartuschen auf Epruvetten aufgesetzt werden
- Zentrifugieren der Eluate für zwei Minuten bei 1500 U/min
- Vortexen der Eluate
- Überführen der Eluate in Vials

3 Experimenteller Teil

Die Patientenproben werden nach dem gleichen Schema wie die Proben für die Eichgerade festphasenextrahiert. Zuvor müssen diese aus dem Tiefkühlschrank (-80 °C) genommen und im Dri-Block[®] bei 37 °C aufgetaut werden.

Anschließend werden die mittels HPLC-Analyse ermittelten Daten graphisch dargestellt. Peakfläche und Konzentration stehen in linearem Zusammenhang und können aufgrund der Gleichung $y = kx + d$ in Form einer Geraden dargestellt werden.

Die Variable y steht für die Peakfläche, k (= slope) für die Steigung, x für die Konzentration und d gibt den Abschnitt auf der y -Achse an, wobei d gleich Null ist, wenn die Gerade durch den Nullpunkt verläuft.

Durch Umwandlung der oben genannten Gleichung in $x = y/k$ können die Konzentrationen von Erlotinib und OSI420 berechnet werden.

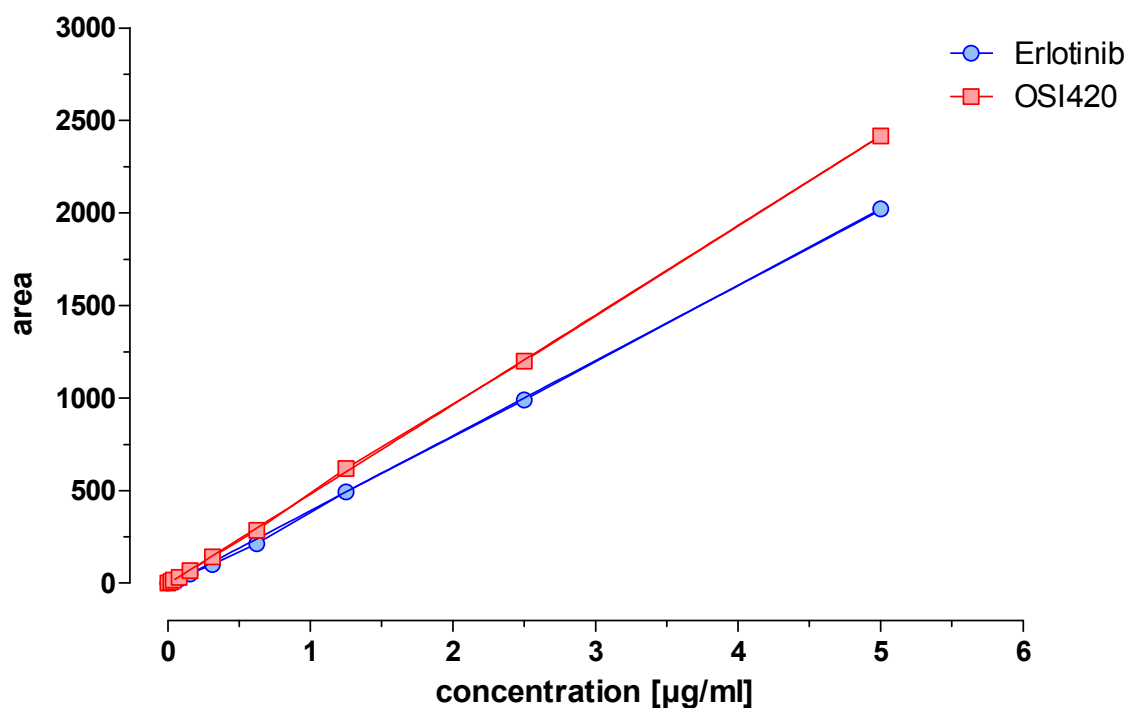


Abb. 6: Eichgeraden von Erlotinib und OSI420

Tab. 36: Statistische Parameter der Eichgeraden von Erlotinib und OSI420

	Erlotinib	OSI420
Best-fit values		
Slope	405.5 ± 2.722	484.1 ± 1.815
Y-intercept when X=0.0	-14.36 ± 4.970	-4.507 ± 3.314
X-intercept when Y=0.0	0.03542	0.009311
1/slope	0.002466	0.002066
95% Confidence Intervals		
Slope	399.2 to 411.7	479.9 to 488.3
Y-intercept when X=0.0	-25.82 to -2.901	-12.15 to 3.136
X-intercept when Y=0.0	0.007215 to 0.06317	-0.006508 to 0.02498
Goodness of Fit		
r ²	0.9996	0.9999
Sy.x	13.16	8.777
Is slope significantly non-zero?		
F	22180	71120
DFn, DFd	1.000, 8.000	1.000, 8.000
P value	< 0.0001	< 0.0001
Deviation from zero?	Significant	Significant
Data		
Number of X values	10	10
Maximum number of Y replicates	1	1
Total number of values	10	10
Number of missing values	0	0
Runs test		
Points above line	7	4
Points below line	3	6
Number of runs	5	4
P value (runs test)	0.5833	0.1905
Deviation from linearity	Not Significant	Not Significant

3.5.2.2 Herstellung des Eluenten

Acetonitril und Aqua bidest. werden im Verhältnis 55 + 45 % (v/v) gemischt und mit 1 ml 8,5%iger H₃PO₄ versetzt. Anschließend wird diese Mischung einige Minuten am Magnetrührer gerührt und 90 Minuten im Ultraschallbad entgast.

3.5.3 Biometrische Berechnungen

Folgende deskriptive statistische Parameter wurden berechnet: Mittelwert, Median, Schiefe, Standardabweichung, Error, Variationskoeffizient, Range, Minimum, Maximum.

Die pharmakokinetische Auswertung von Erlotinib wurde mittels nichtkompartimenteller Datenanalyse durchgeführt.

Die in Tabelle 37 angeführten Parameter wurden ermittelt.

Tab. 37: Berechnete pharmakokinetische Parameter von Erlotinib [19]

Parameter	Einheit	Definition
Rs _q		Statistische Anpassung an die terminale Eliminationsphase.
Corr_XY		Korrelation zwischen Zeit (X) und log Konzentration (Y) für die in der Lambda z Schätzung verwendeten Punkte.
No_points_lambda_z		Anzahl der für die Berechnung von Lambda z verwendeten Punkte. Wenn Lambda z nicht geschätzt werden kann, entspricht es Null.
Lambda_z	1/h	Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung, die mit dem terminalen Teil der Kurve in Zusammenhang steht. Wird geschätzt durch lineare Regression der Zeit vs. log Konzentration.
HL_Lambda_z	h	Eliminationshalbwertszeit = $\ln(2)/\lambda_z$
T _{max}	h	Zeitpunkt der maximal gemessenen Konzentration.
C _{max}	ug/ml	Maximal gemessene Konzentration, die bei T _{max} auftritt.
T _{last}	h	Zeitpunkt der letzten messbaren (positiven) Konzentration.
C _{last}	ug/ml	Konzentration bezogen auf T _{last} .
AUC _{last}	h*ug/ml	Fläche unter der Kurve vom Zeitpunkt der Dosisgabe bis zur letzten messbaren Konzentration.
V _{z_F_obs}	l	Verteilungsvolumen basierend auf der terminalen Eliminationsphase. = $\text{Dosis}/(\lambda_z * \text{AUCINF}_{\text{obs}})$
Cl_F_obs	l/h	Gesamtkörperclearance bei extravaskulärer Verabreichung. = $\text{Dosis}/\text{AUCINF}_{\text{obs}}$
AUCINF_pred	h*ug/ml	AUC vom Zeitpunkt der Dosisgabe, basierend auf der zuletzt vorausberechneten Konzentration, extrapoliert gegen Unendlich. = $\text{AUC}_{\text{last}} + (\text{C}_{\text{last_pred}}/\lambda_z)$
AUM _{last}	h*h*ug/ml	Fläche unter der Momentkurve vom Zeitpunkt der Dosisgabe bis zur letzten messbaren Konzentration.
AUMCINF_pred	h*h*ug/ml	AUMC vom Zeitpunkt der Dosisgabe, basierend auf der zuletzt vorausberechneten Konzentration, extrapoliert gegen Unendlich. = $\text{AUM}_{\text{last}} + [(T_{\text{last}} * \text{C}_{\text{last_pred}})/\lambda_z] + (\text{C}_{\text{last_pred}}/\lambda_z^2)$
MRT _{last}	h	Mittlere Verweildauer vom Zeitpunkt der Dosisgabe bis zur letzten messbaren Konzentration.
MRTINF_pred	h	Mittlere Verweildauer extrapoliert gegen Unendlich.

Die pharmakokinetische Auswertung des Metaboliten OSI420 wurde ebenfalls mittels nichtkompartimenteller Datenanalyse durchgeführt. Aufgrund der fehlenden Dosis konnten nur die in Tabelle 38 angeführten Parameter ermittelt werden.

Tab. 38: Berechnete pharmakokinetische Parameter des Metaboliten OSI420 [19]

Parameter	Einheit	Definition
T _{max}	h	Zeitpunkt der maximal gemessenen Konzentration.
C _{max}	ug/ml	Maximal gemessene Konzentration, die bei T _{max} auftritt.
AUC _{last}	h*ug/ml	Fläche unter der Kurve vom Zeitpunkt der Dosisgabe bis zur letzten messbaren Konzentration.

3.5.4 Software

Folgende Programme wurden zur Auswertung der Daten verwendet:

- Microsoft[®] Office Excel 2010: Erstellung von Tabellen, Durchführung von Berechnungen
- Microsoft[®] Office Word 2010: Erstellen der vorliegenden Diplomarbeit
- Microsoft[®] Office Paint 2010: Bearbeiten von Chromatogrammen
- GraphPad Prism[®] 5.00: Berechnung und graphische Darstellung der Rohdaten
- Phoenix[™] WinNonlin[®] 6.0: Ermittlung der pharmakokinetischen Parameter
- ACD/ChemSketch[®] 12.0: Erstellen von chemischen Strukturen

4 ERGEBNISSE

4.1 Veranschaulichung des Therapieverlaufes anhand von Chromatogrammen

Erlotinib und sein Metabolit OSI420 im Verlauf der Therapie

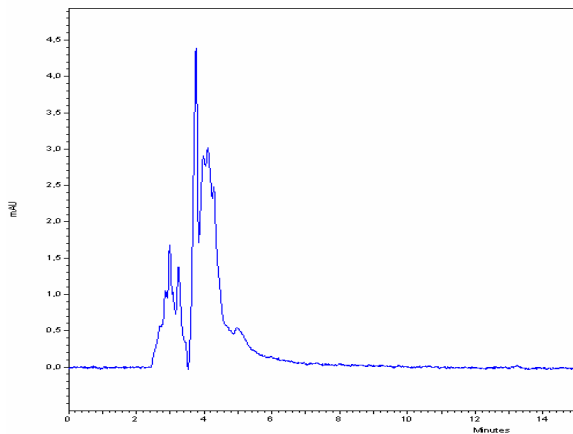


Abb. 7: Tag 1, 0 h

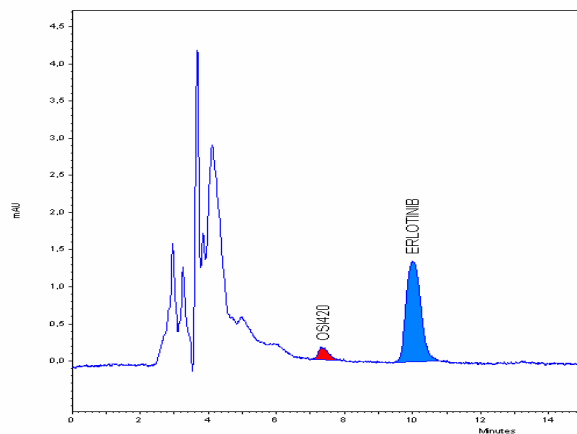


Abb. 8: Tag 1, 1 h

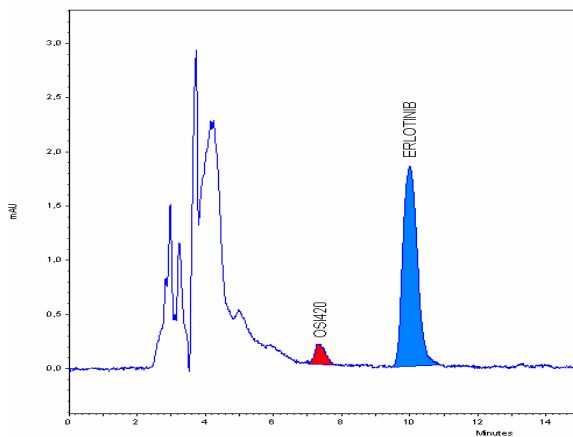


Abb. 9: Tag 1, 2 h

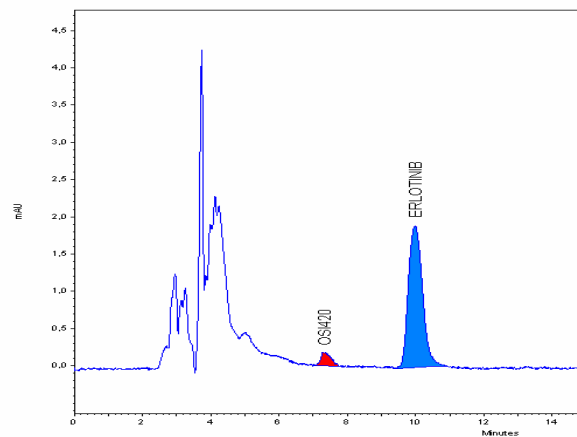


Abb. 10: Tag 1, 3 h

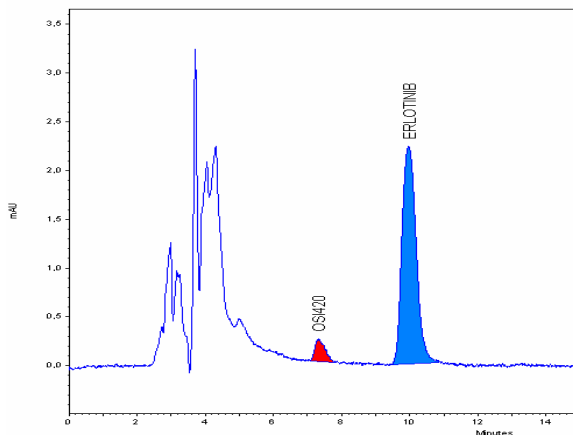


Abb. 11: Tag 1, 4 h

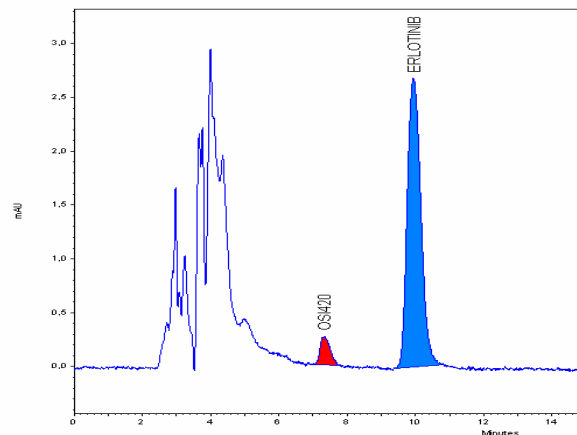


Abb. 12: Tag 1, 5 h

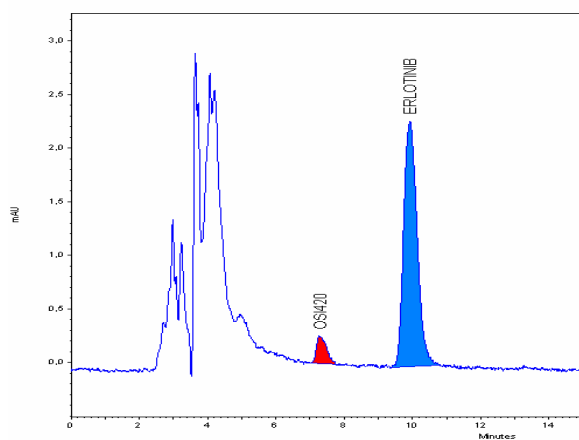


Abb. 13: Tag 1, 6 h

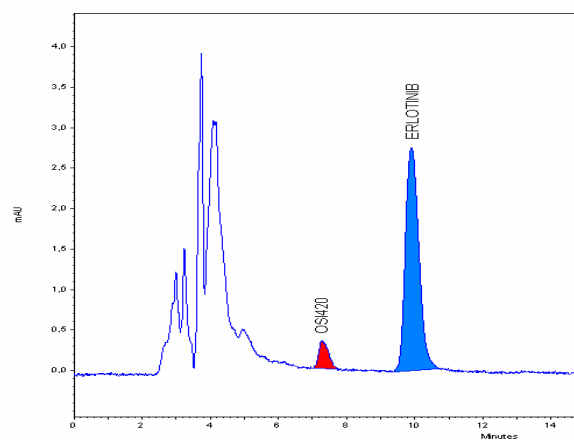


Abb. 14: Tag 1, 8 h

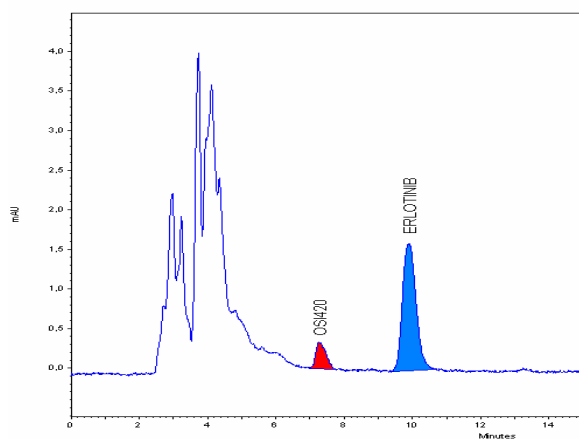


Abb. 15: Tag 2, 0 h

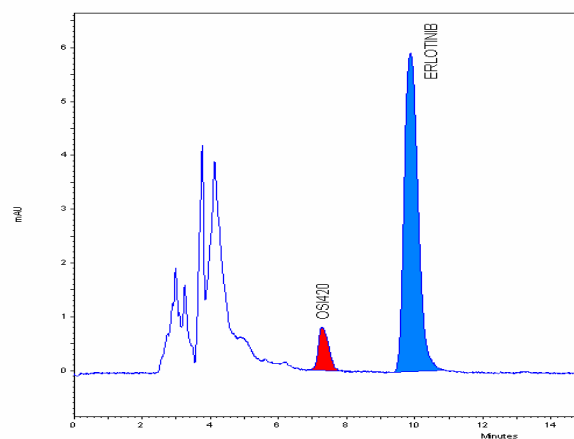


Abb. 16: Tag 2, 4 h

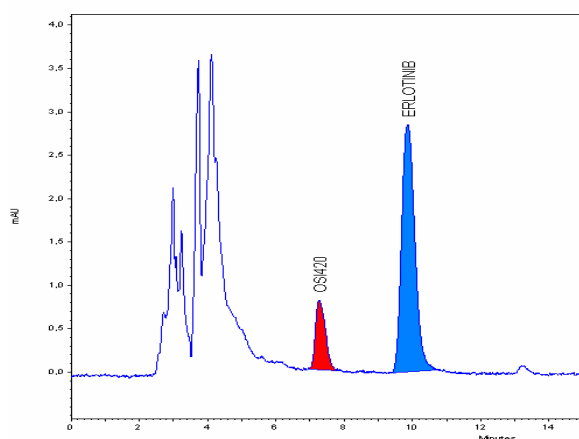


Abb. 17: Tag 3, 0 h

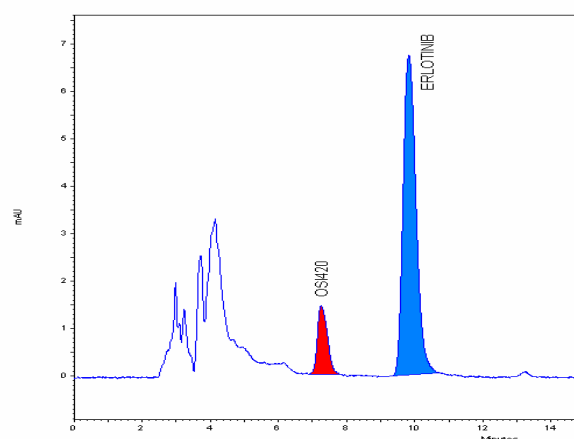


Abb. 18: Tag 3, 4 h

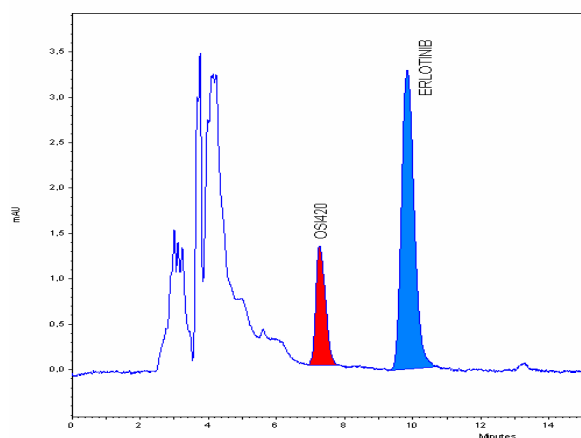


Abb. 19: Tag 4, 0 h

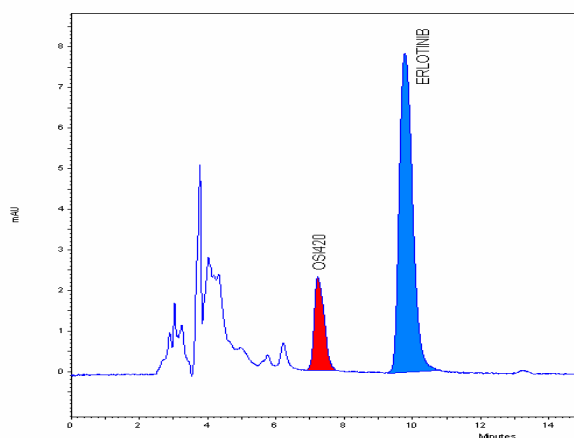


Abb. 20: Tag 4, 4 h

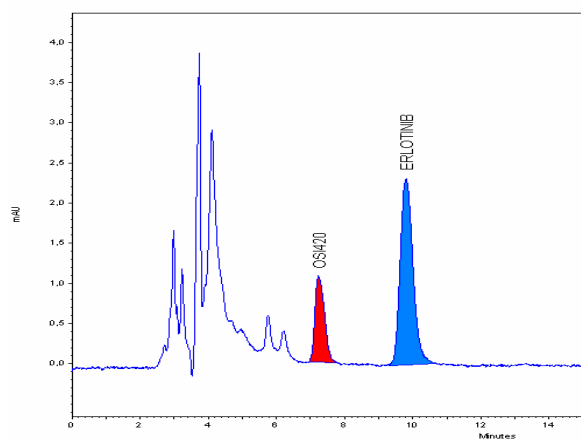


Abb. 21: Tag 5, 0 h

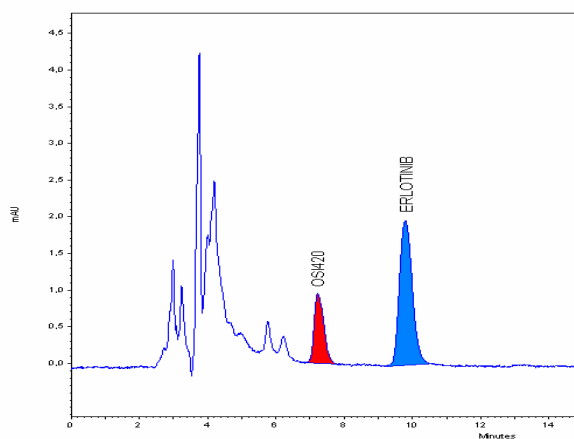


Abb. 22: Tag 5, 4 h

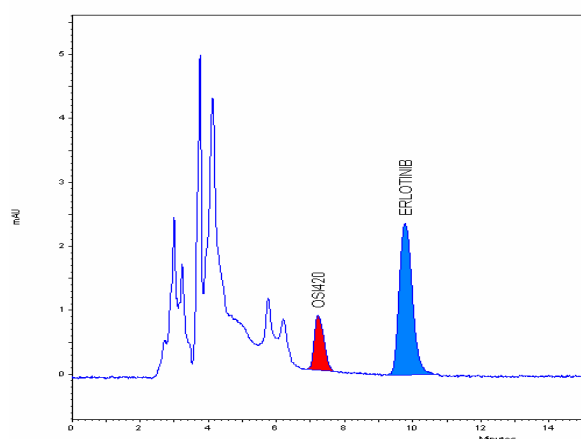


Abb. 23: Tag 6, 0 h

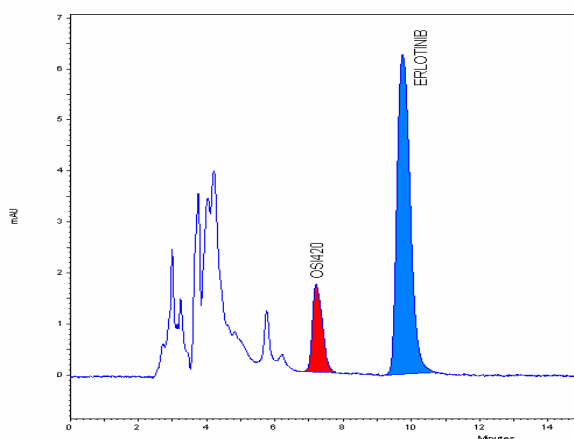


Abb. 24: Tag 6, 4 h

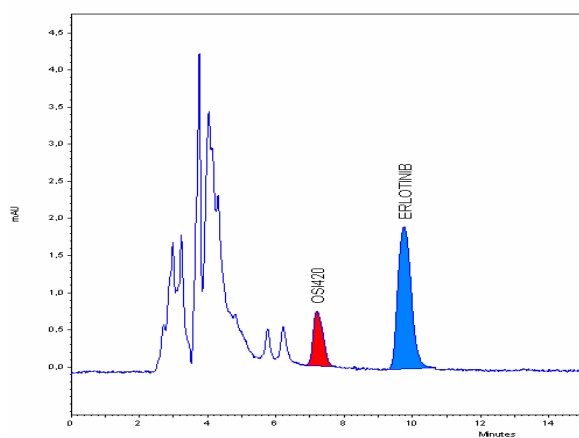


Abb. 25: Tag 7, 0 h

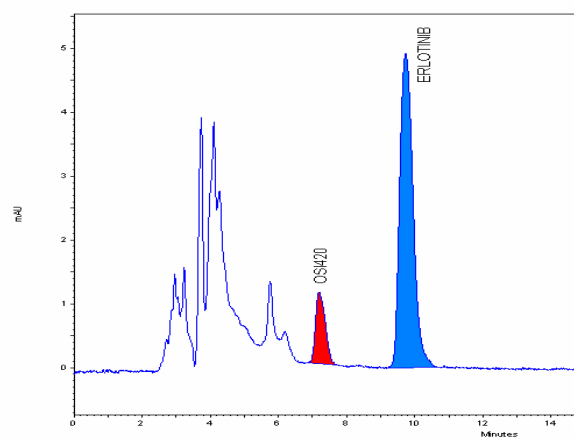


Abb. 26: Tag 7, 4 h

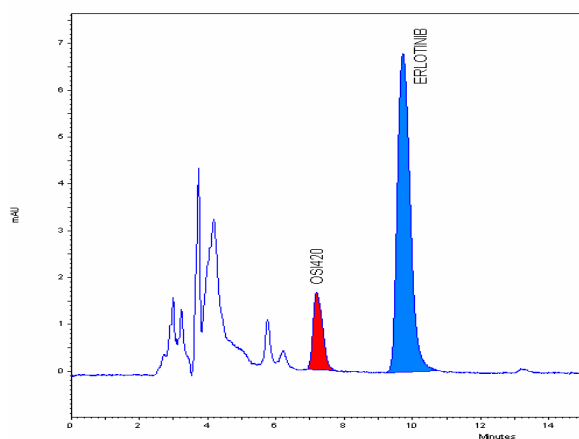


Abb. 27: Tag 8, 0 h

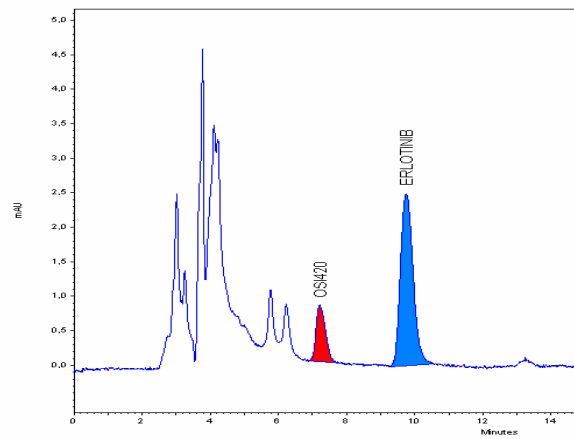


Abb. 28: Tag 8, 4 h

4.2 Rohdaten und Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven

4.2.1 Patient 22

Tab. 39: Patient 22: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420

Zeit [h]	Erlotinib [$\mu\text{g/ml}$]	OSI420 [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0	0.0000	0.0000	0.0000
1	0.2597	0.0121	0.2718
2	0.6994	0.0603	0.7597
3	0.3822	0.0382	0.4204
4	0.0711	0.0104	0.0815
5	0.3527	0.0289	0.3817
6	0.3968	0.0350	0.4318
8	0.2834	0.0313	0.3147
24	0.0730	0.0179	0.0909
28	0.5764	0.0740	0.6504
48	0.0466	0.0000	0.0466
52	0.3929	0.0365	0.4294
72	0.0581	0.0110	0.0692
76	0.4636	0.0435	0.5070
96	0.0472	0.0053	0.0525
100	0.6352	0.0676	0.7028
120	0.0526	0.0043	0.0569
124	0.6758	0.0649	0.7407
144	0.0587	0.0084	0.0672
148	0.5749	0.0475	0.6224
168	0.0457	0.0049	0.0507
172	0.5851	0.0466	0.6317

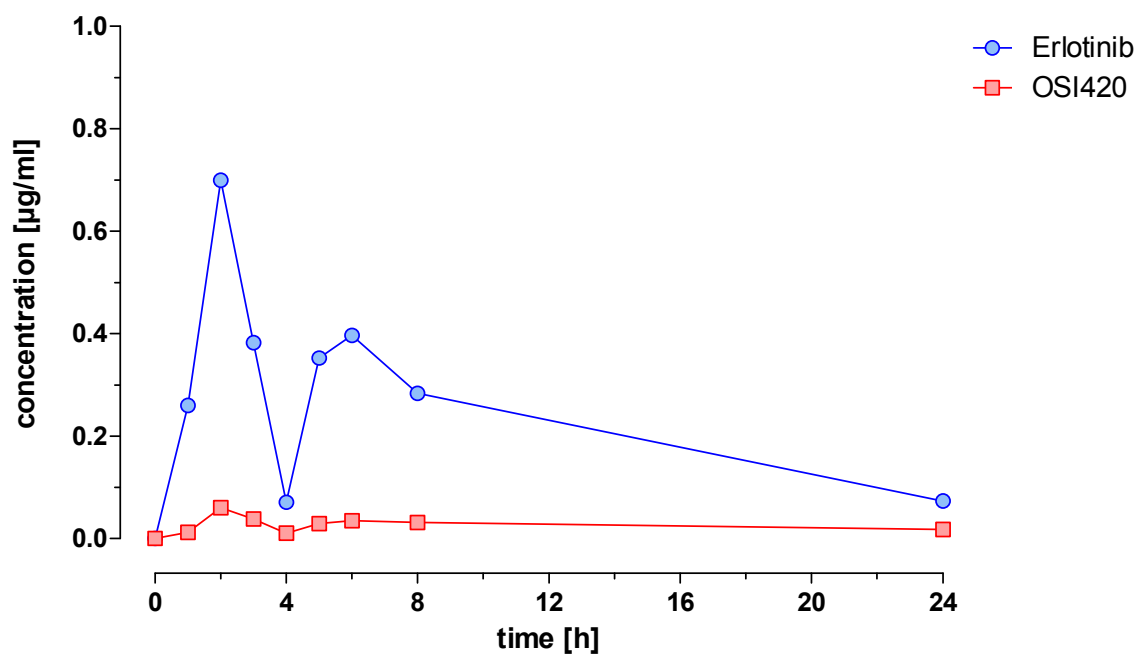


Abb. 29: Patient 22: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1

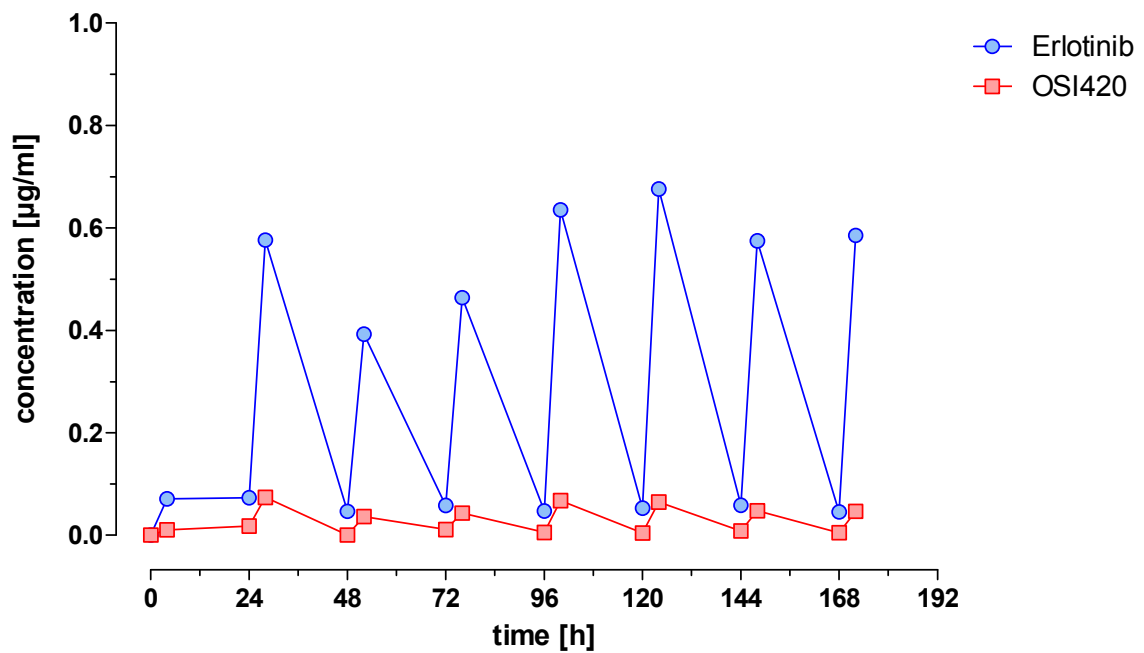


Abb. 30: Patient 22: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1 - 8

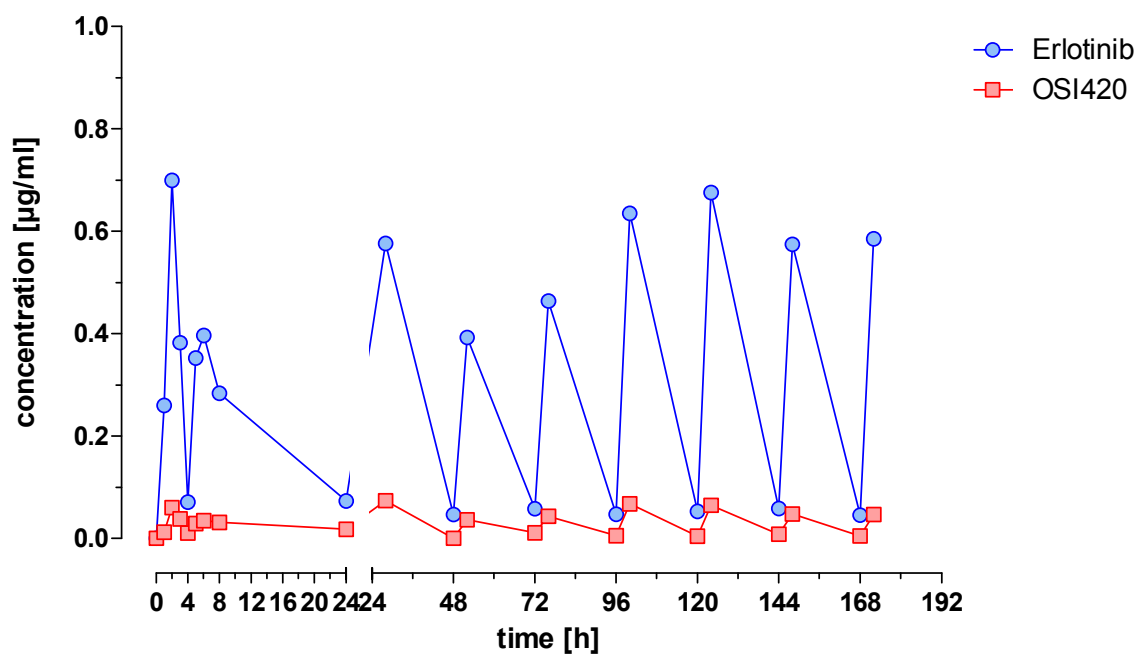


Abb. 31: Patient 22: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420 im Detail

Tab. 40: Patient 22: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420, Wochenproben (WP)

Woche	Erlotinib [$\mu\text{g/ml}$]	OSI420 [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
3	0.0236	0.0000	0.0236
4	0.0482	0.0088	0.0570
5	0.0902	0.0000	0.0902
6	0.0315	0.0000	0.0315
7	0.1712	0.0213	0.1925
8	0.1152	0.0105	0.1257
9	0.1353	0.0334	0.1687
10	0.1353	0.0107	0.1461
11	0.1042	0.0368	0.1410
12	0.3658	0.0296	0.3954
13	1.2943	0.0926	1.3869
14	0.2410	0.0127	0.2537
15	0.1758	0.0226	0.1984
16	1.1644	0.1116	1.2760

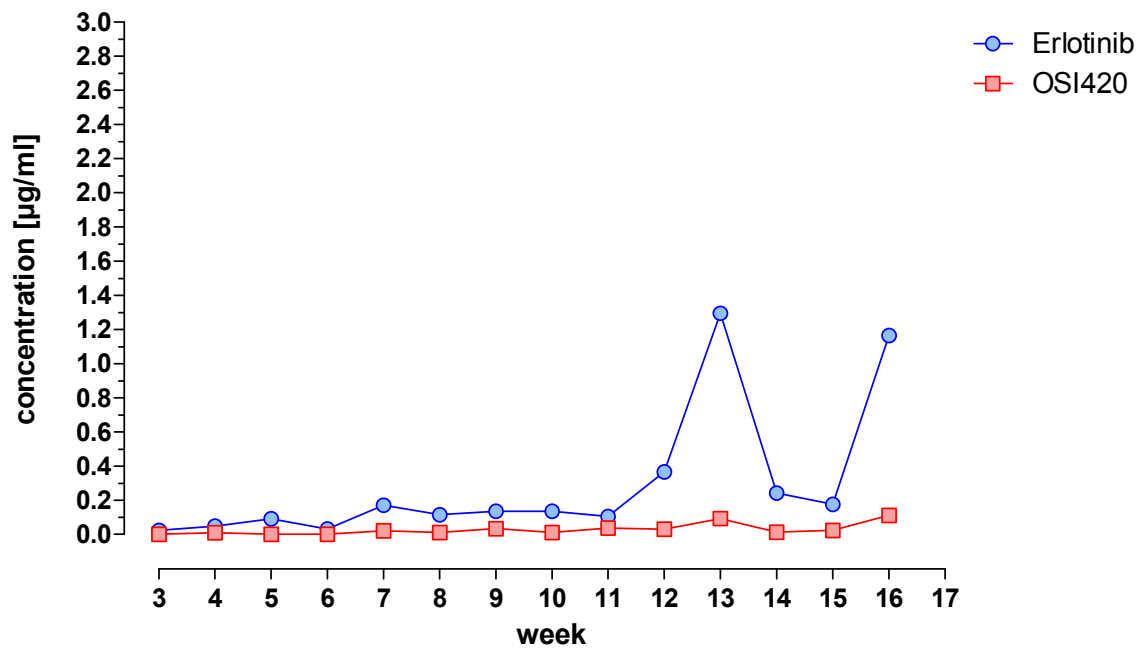


Abb. 32: Patient 22: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, WP

4.2.2 Patient 23

Tab. 41: Patient 23: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420

Zeit [h]	Erlotinib [$\mu\text{g/ml}$]	OSI420 [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0	0.0000	0.0000	0.0000
1	0.3875	0.0163	0.4038
2	0.5158	0.0245	0.5403
3	0.5163	0.0246	0.5409
4	0.6155	0.0297	0.6452
5	0.7070	0.0354	0.7424
6	0.5821	0.0323	0.6143
8	0.7137	0.0486	0.7623
24	0.4046	0.0541	0.4587
28	1.6129	0.1257	1.7386
48	0.7254	0.1214	0.8468
52	1.7357	0.2244	1.9602
72	0.8239	0.2003	1.0242
76	2.0413	0.3757	2.4169
96	0.5606	0.1573	0.7180
100	0.4785	0.1473	0.6257
120	0.5930	0.1307	0.7237
124	1.6219	0.2690	1.8909
144	0.4728	0.1129	0.5857
148	1.2491	0.1731	1.4221
168	1.6646	0.2495	1.9141
172	0.5873	0.1149	0.7022

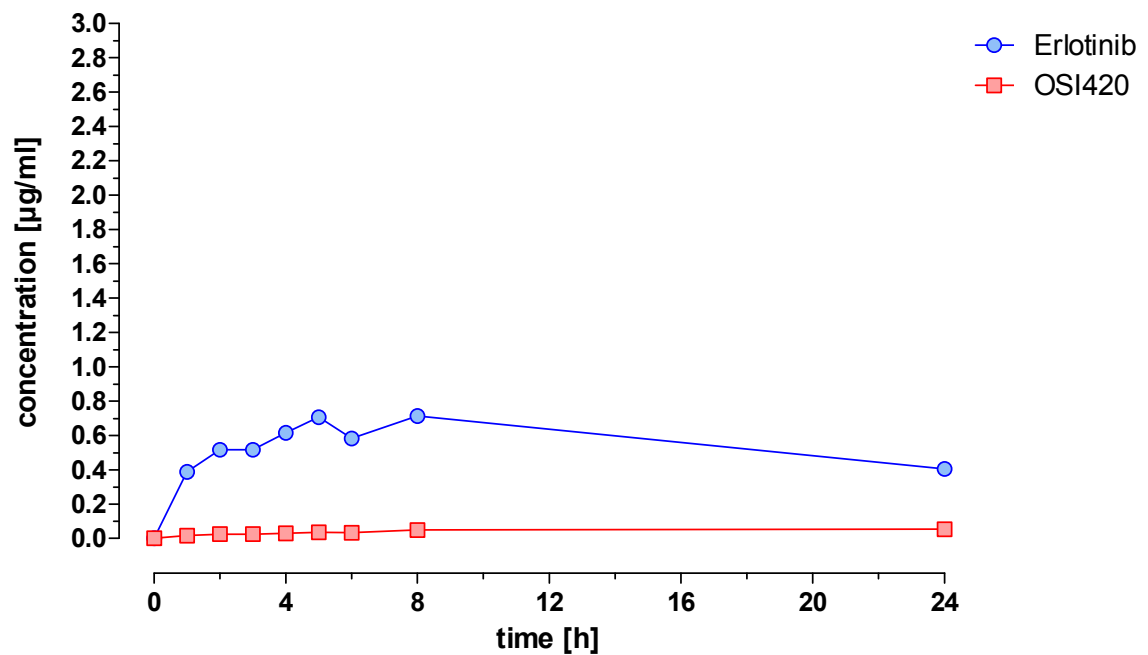


Abb. 33: Patient 23: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1

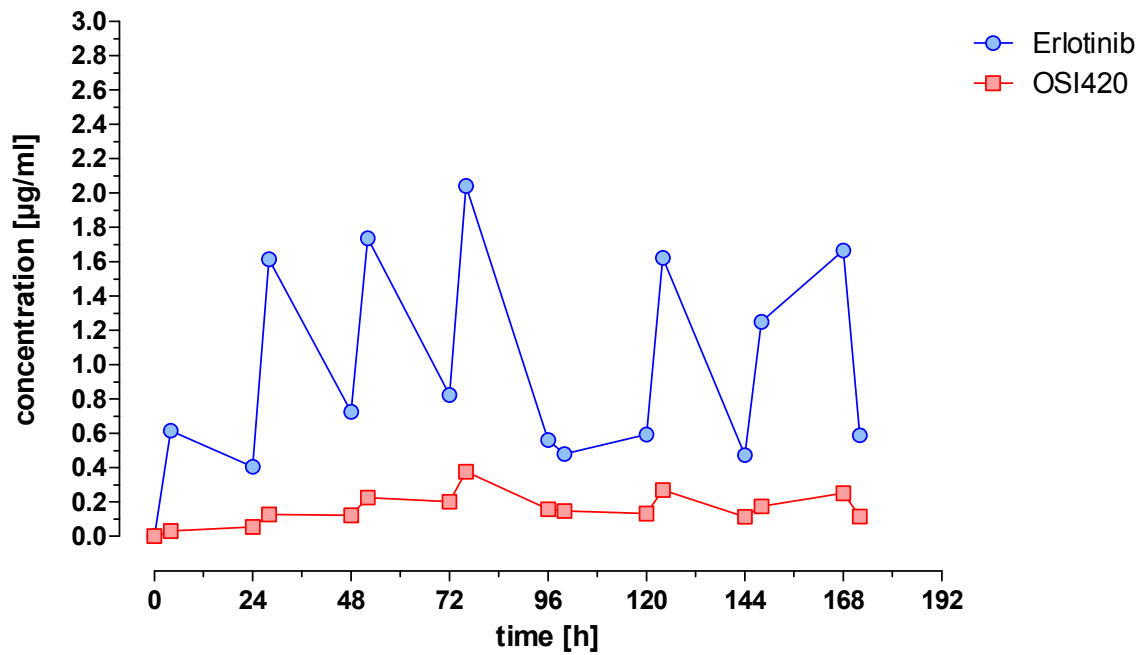


Abb. 34: Patient 23: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1 - 8

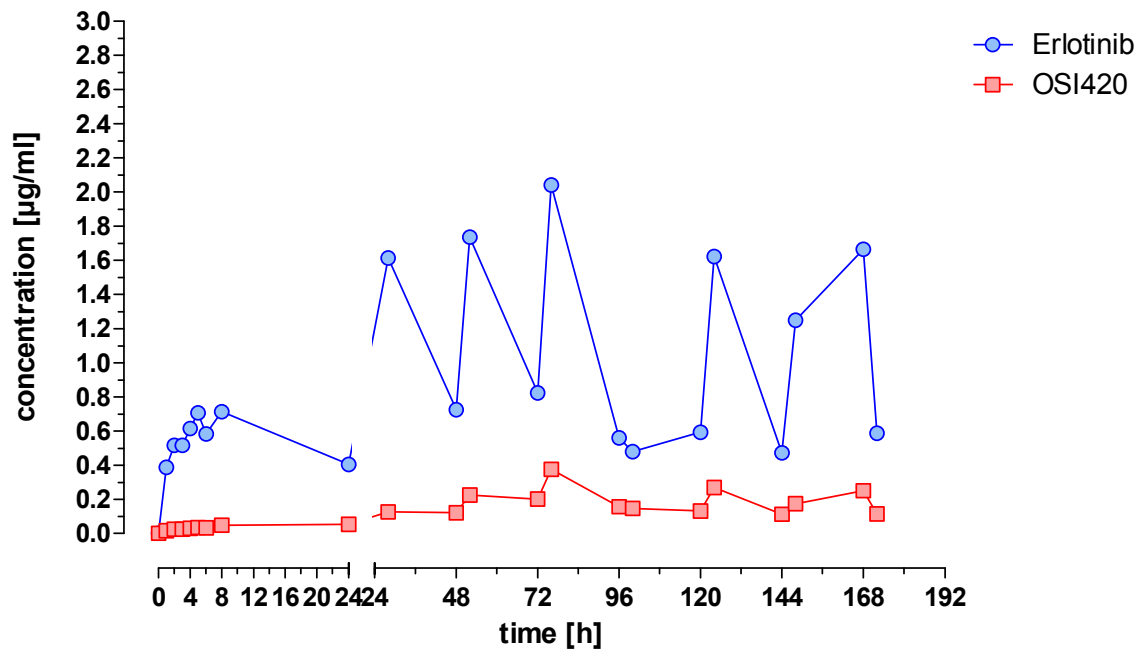


Abb. 35: Patient 23: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420 im Detail

Tab. 42: Patient 23: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420, Wochenproben (WP)

Woche	Erlotinib [$\mu\text{g/ml}$]	OSI420 [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
3	1.2527	0.1773	1.4300
4	1.7269	0.3480	2.0749
5	1.3521	0.2354	1.5876
6	2.4693	0.4523	2.9216
7	2.8629	0.4947	3.3577
8	0.0000	0.0000	0.0000
9	1.4909	0.2415	1.7324
10	1.0160	0.1381	1.1541
11	1.1732	0.1183	1.2915

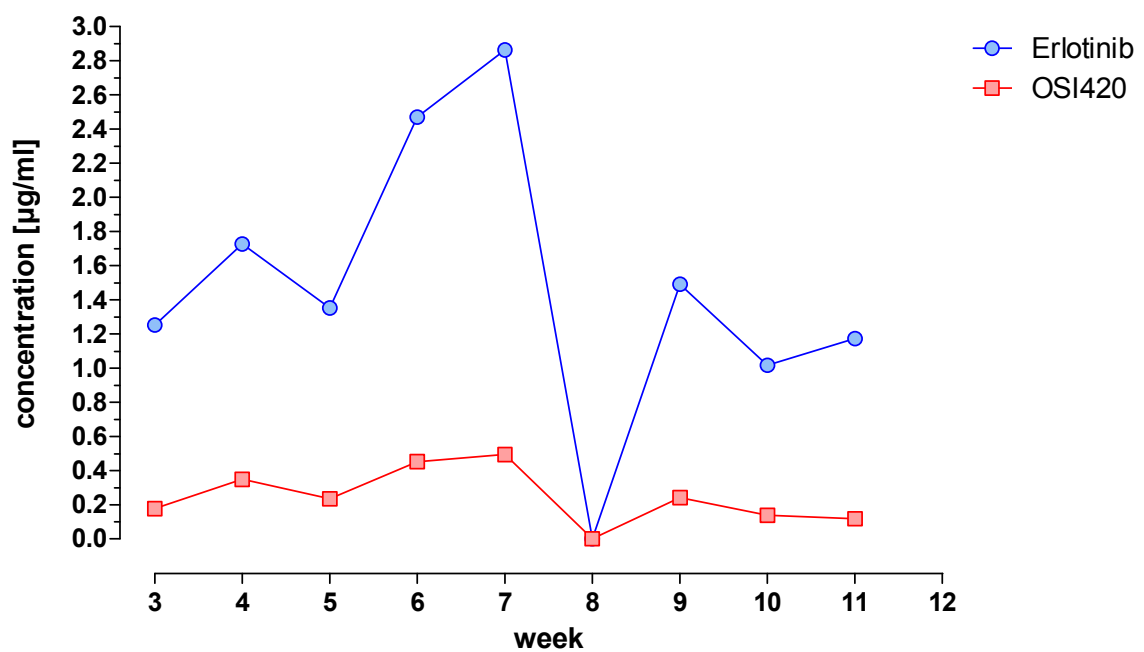


Abb. 36: Patient 23: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, WP

4.2.3 Patient 24

Tab. 43: Patient 24: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420

Zeit [h]	Erlotinib [$\mu\text{g/ml}$]	OSI420 [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0	0.0000	0.0000	0.0000
1	0.1354	0.0322	0.1677
2	0.2049	0.0303	0.2352
3	0.1996	0.0374	0.2369
4	0.2146	0.0363	0.2509
5	0.1495	0.0334	0.1830
6	0.1395	0.0141	0.1536
8	0.1050	0.0391	0.1441
24	0.0000	0.0447	0.0447
28	0.1629	0.0233	0.1862
48	0.0031	0.0446	0.0477
52	0.1894	0.0351	0.2244
72	0.0069	0.0493	0.0561
76	0.0858	0.0468	0.1326
96	0.0150	0.0191	0.0341
100	0.2299	0.0375	0.2674
120	0.0000	0.0473	0.0473
124	0.1042	0.0397	0.1439
144	0.0460	0.0302	0.0762
148	0.4641	0.0898	0.5539
168	0.0108	0.0382	0.0489
172	0.2608	0.0542	0.3151

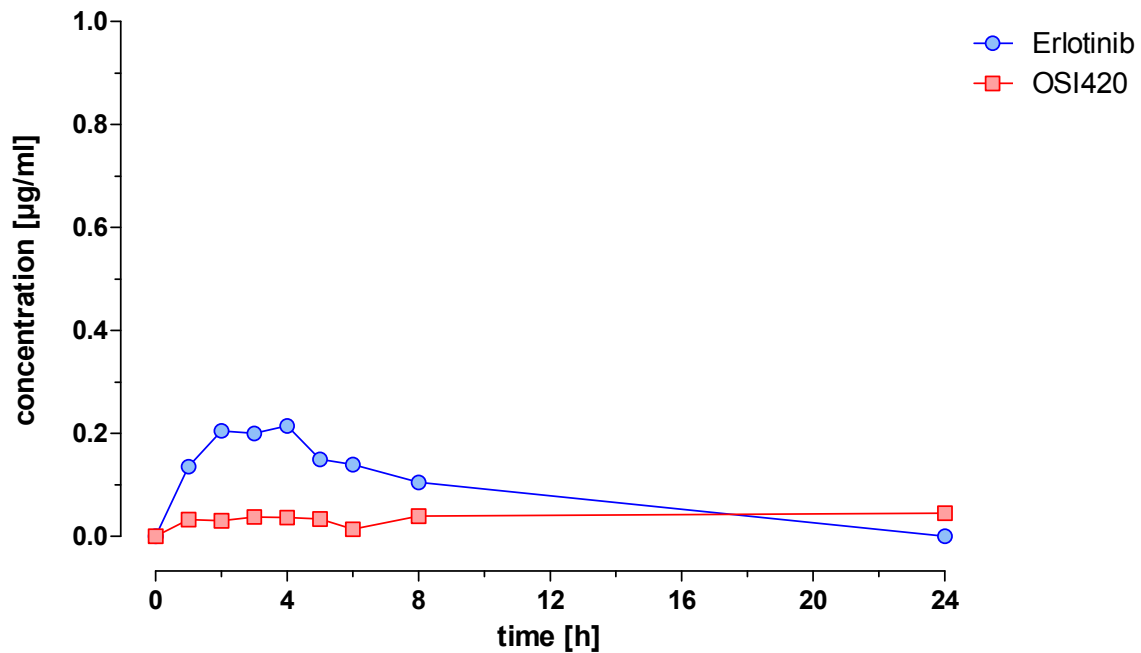


Abb. 37: Patient 24: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1

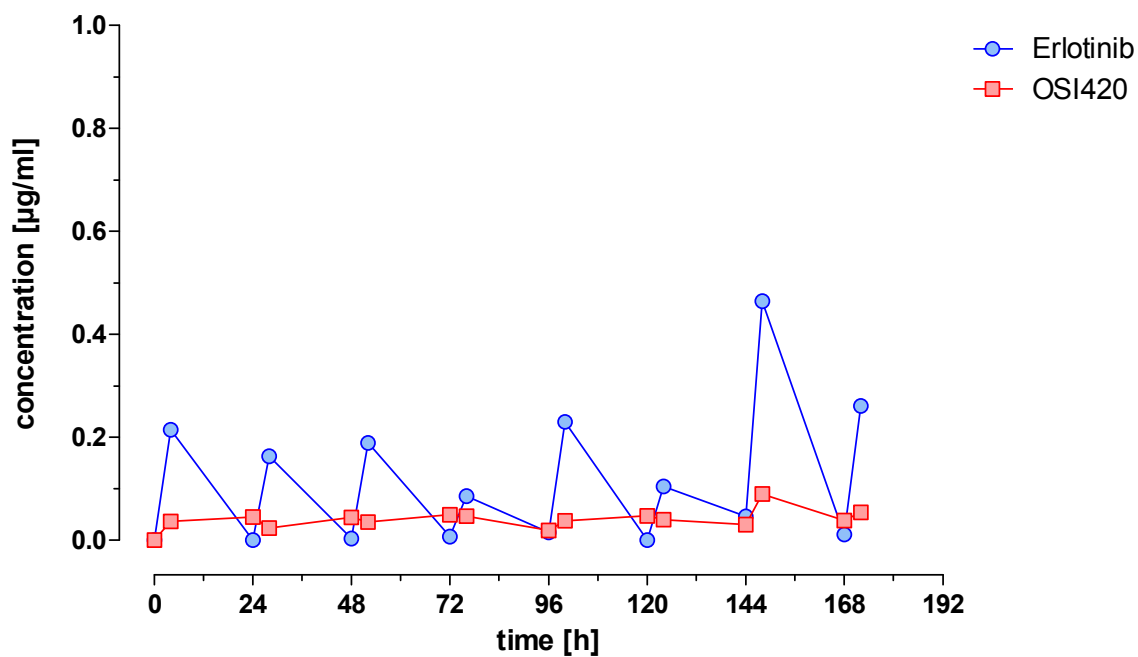


Abb. 38: Patient 24: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1 - 8

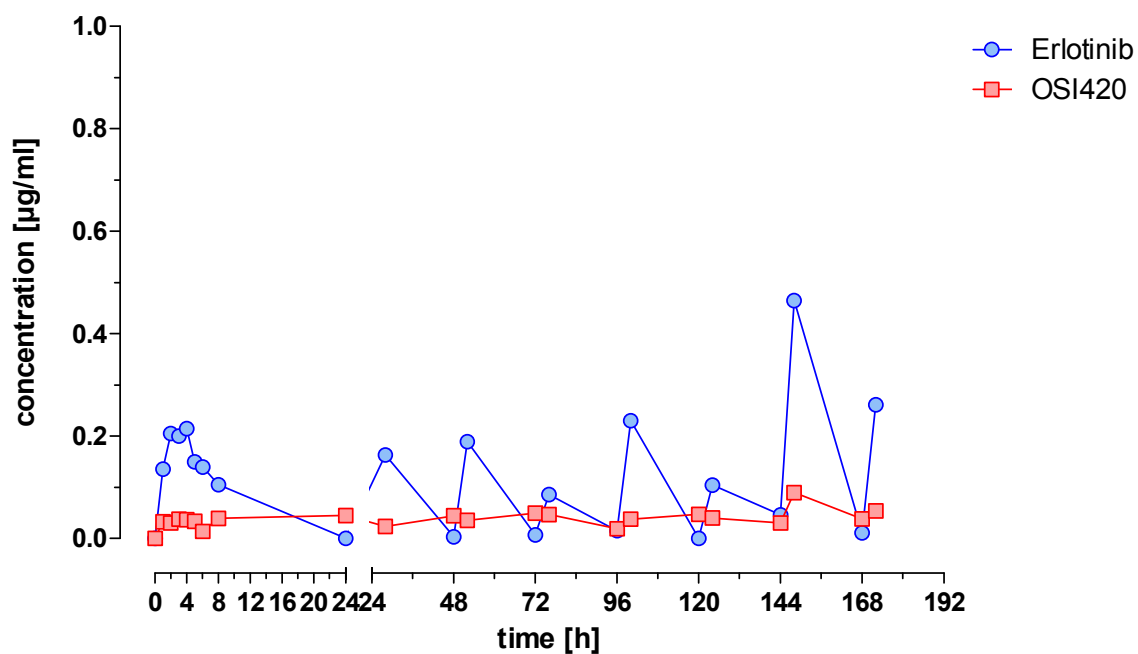


Abb. 39: Patient 24: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420 im Detail

Tab. 44: Patient 24: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420, Wochenproben (WP)

Woche	Erlotinib [$\mu\text{g/ml}$]	OSI420 [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
3	0.0000	0.0000	0.0000
4	0.0000	0.0000	0.0000
5	0.0373	0.0192	0.0564
6	0.0467	0.0240	0.0707
7	0.0488	0.0261	0.0749
8	0.0698	0.0205	0.0903
9	0.0225	0.0337	0.0562
10	0.0536	0.0143	0.0679
11	0.0358	0.0258	0.0617
12	0.0321	0.0306	0.0628
13	0.0159	0.0028	0.0187
14	0.0000	0.0000	0.0000
15	0.0246	0.0000	0.0246
16	0.0339	0.0389	0.0728
17	0.0486	0.0335	0.0821
18	0.1304	0.0407	0.1711
19	0.0000	0.0406	0.0406
20	0.0818	0.0000	0.0818
21	0.0553	0.0317	0.0870
22	0.1035	0.0195	0.1230
23	0.1558	0.0278	0.1837
24	0.0777	0.0345	0.1122
25	0.0388	0.0000	0.0388
26	0.0278	0.0000	0.0278
27	0.0288	0.0000	0.0288
28	0.0646	0.0000	0.0646
29	0.0271	0.0000	0.0271
30	0.0157	0.0000	0.0157
31	0.0983	0.0000	0.0983
32	0.0517	0.0000	0.0517
33	0.0858	0.0305	0.1162
34	0.1618	0.0000	0.1618
35	0.0138	0.0000	0.0138
36	0.1401	0.1174	0.2575
37	0.0737	0.0180	0.0917
38	0.0382	0.0296	0.0678
39	0.0405	0.0082	0.0488
40	0.0089	0.0134	0.0223
41	0.0150	0.0130	0.0280
42	0.0233	0.0144	0.0377
43	0.0922	0.0234	0.1157
44	0.0166	0.0178	0.0344

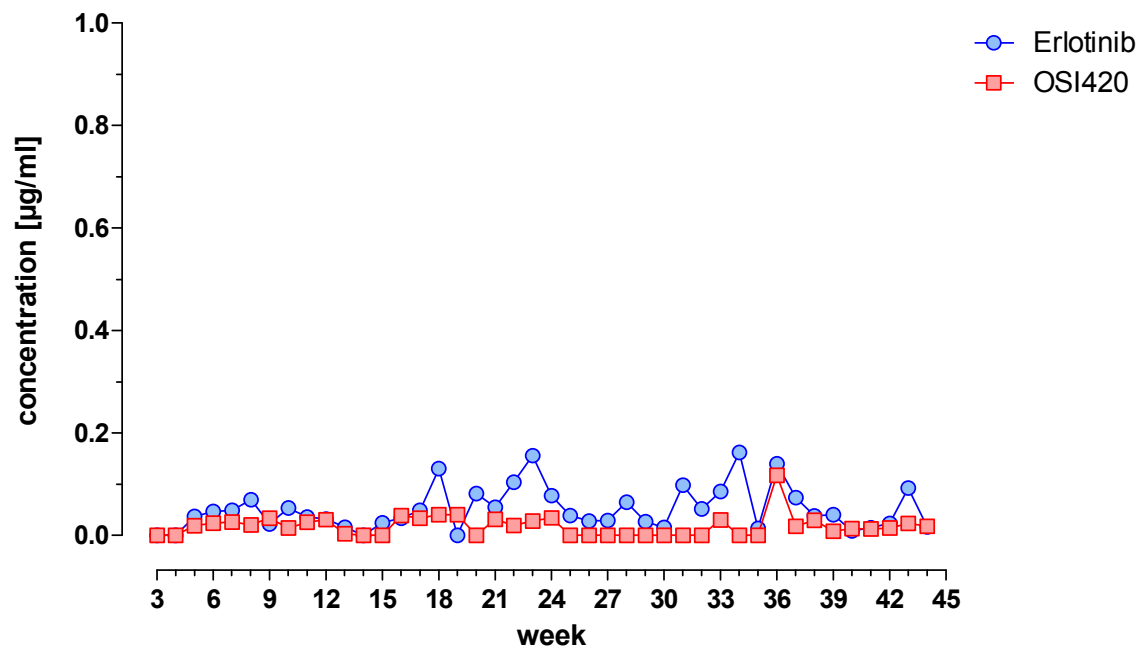


Abb. 40: Patient 24: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, WP

4.2.4 Patient 27

Tab. 45: Patient 27: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420

Zeit [h]	Erlotinib [$\mu\text{g/ml}$]	OSI420 [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0	0.0000	0.0000	0.0000
1	0.5241	0.0106	0.5347
2	0.8280	0.0184	0.8464
3	0.6983	0.0188	0.7172
4	0.6560	0.0229	0.6789
5	0.7172	0.0263	0.7435
6	0.7482	0.0297	0.7779
8	0.6337	0.0241	0.6578
24	0.3161	0.0107	0.3268
28	1.1906	0.0529	1.2435
48	0.5639	0.0321	0.5960
52	1.3156	0.0706	1.3861
72	0.6377	0.0221	0.6598
76	1.6955	0.0581	1.7535
96	0.7473	0.0366	0.7839
100	1.7702	0.0773	1.8475
120	0.7053	0.0291	0.7344
124	1.6896	0.0865	1.7761
144	0.6598	0.0316	0.6913
148	1.5107	0.0605	1.5711
168	0.7248	0.0221	0.7470
172	1.6331	0.0777	1.7108

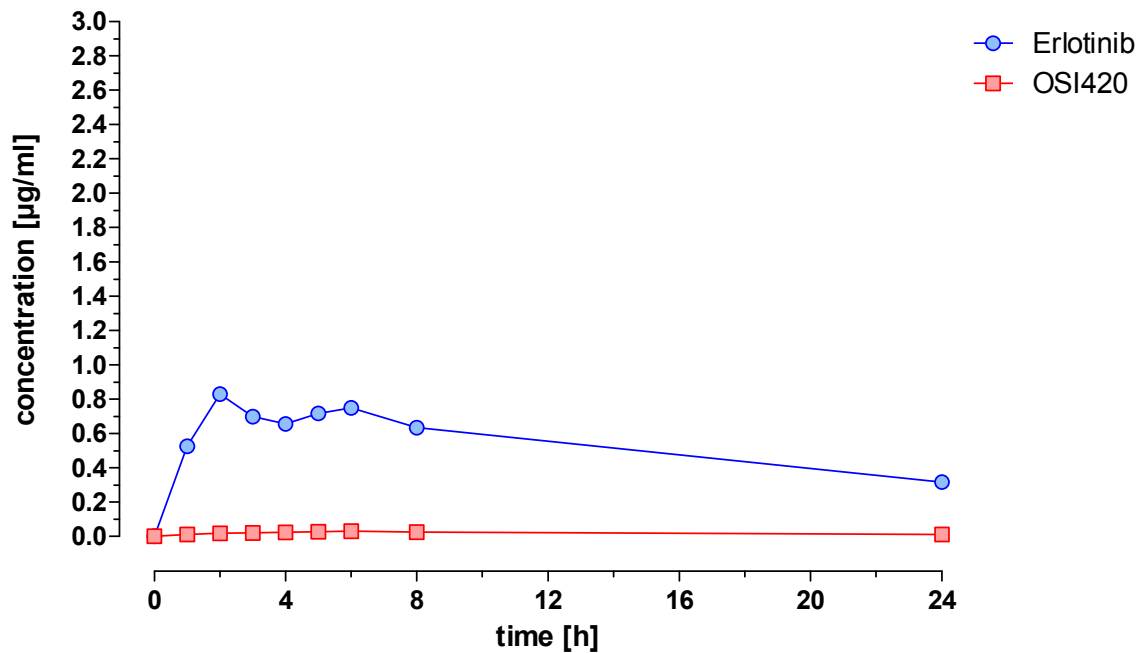


Abb. 41: Patient 27: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1

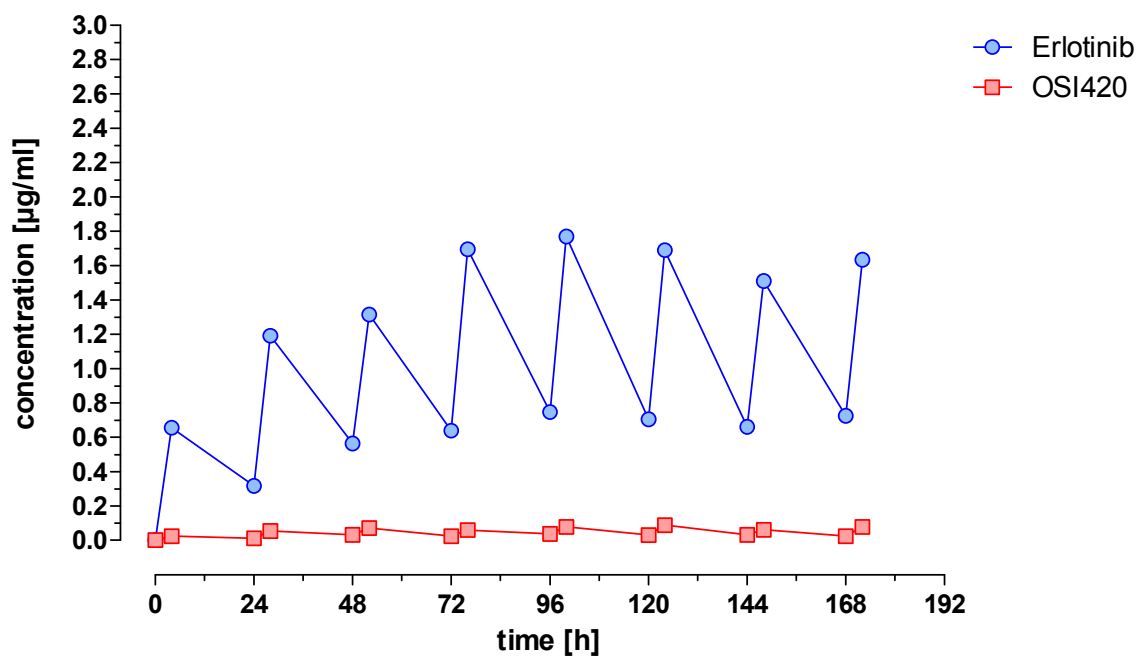


Abb. 42: Patient 27: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1 - 8

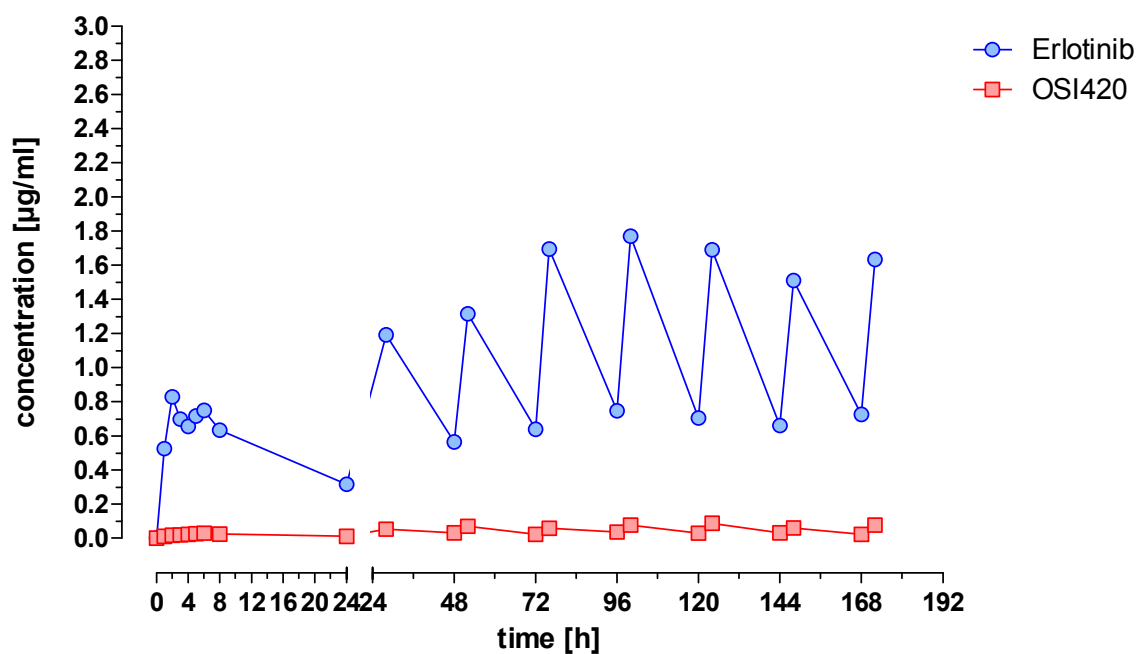


Abb. 43: Patient 27: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420 im Detail

Tab. 46: Patient 27: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420, Wochenproben (WP)

Woche	Erlotinib [$\mu\text{g/ml}$]	OSI420 [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
3	0.8635	0.0418	0.9053
4	0.0000	0.0000	0.0000

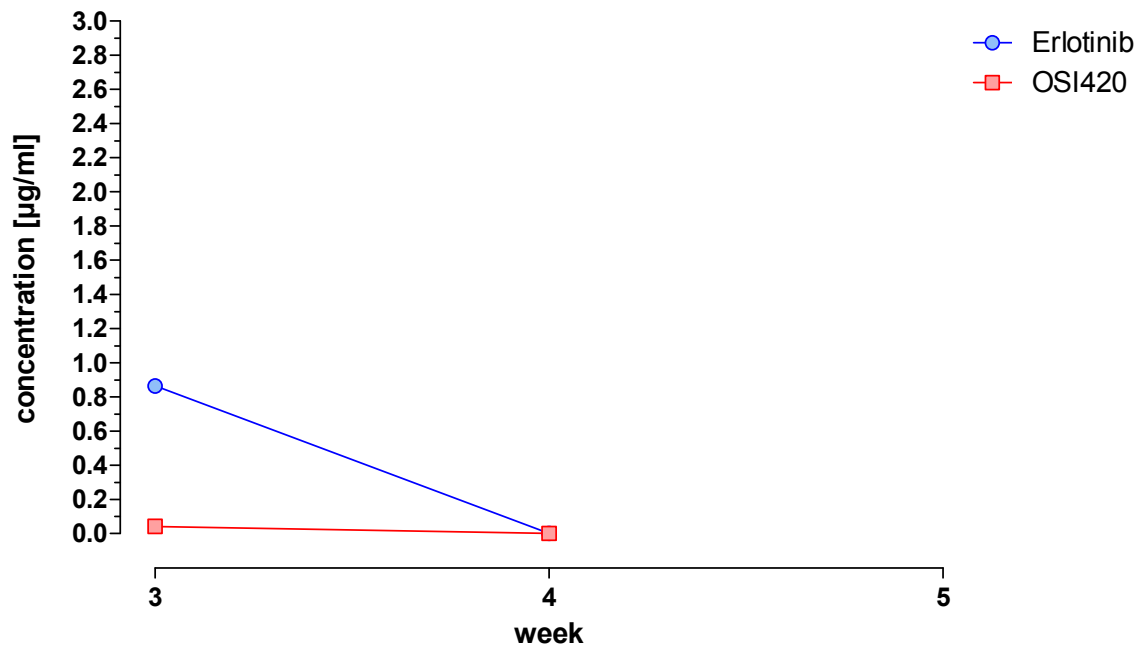


Abb. 44: Patient 27: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, WP

4.2.5 Patient 28

Tab. 47: Patient 28: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420

Zeit [h]	Erlotinib [$\mu\text{g/ml}$]	OSI420 [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0	0.0000	0.0000	0.0000
1	0.0193	0.0044	0.0237
2	1.0406	0.0290	1.0696
3	1.6126	0.0631	1.6757
4	1.9257	0.0927	2.0184
5	2.0206	0.1082	2.1289
6	2.2289	0.1411	2.3700
8	1.7905	0.1188	1.9093
24	1.2072	0.1351	1.3423
28	1.9530	0.1687	2.1217
48	1.4909	0.1752	1.6661
52	1.1487	0.1333	1.2820
72	1.8281	0.2362	2.0643
76	1.6282	0.2251	1.8533
96	2.1757	0.3091	2.4848
100	2.0256	0.2744	2.3000
120	2.1538	0.3199	2.4736
124	1.9605	0.3018	2.2623
144	2.2454	0.3150	2.5604
148	2.6165	0.3002	2.9167
168	2.1073	0.3190	2.4263
172	1.8973	0.2413	2.1386

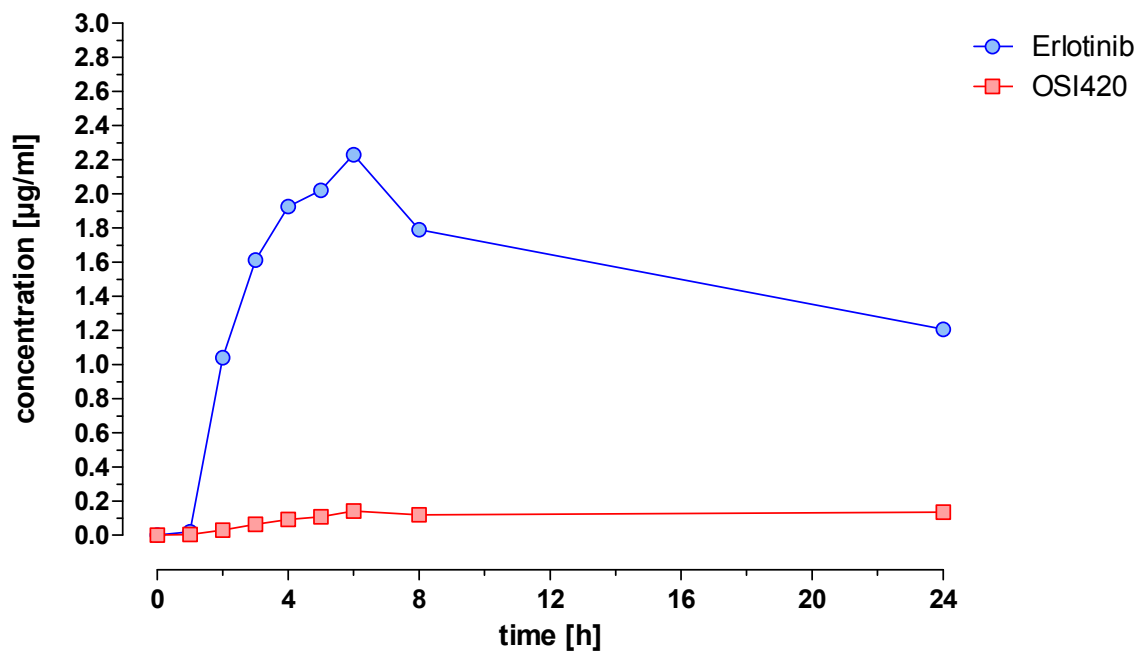


Abb. 45: Patient 28: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1

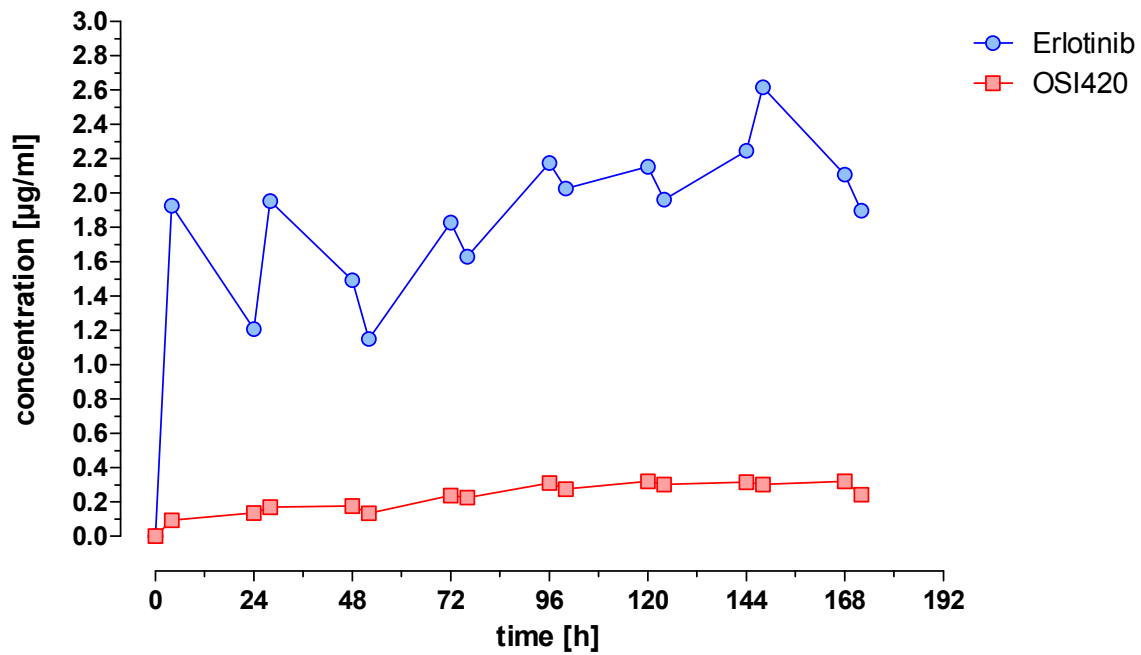


Abb. 46: Patient 28: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1 - 8

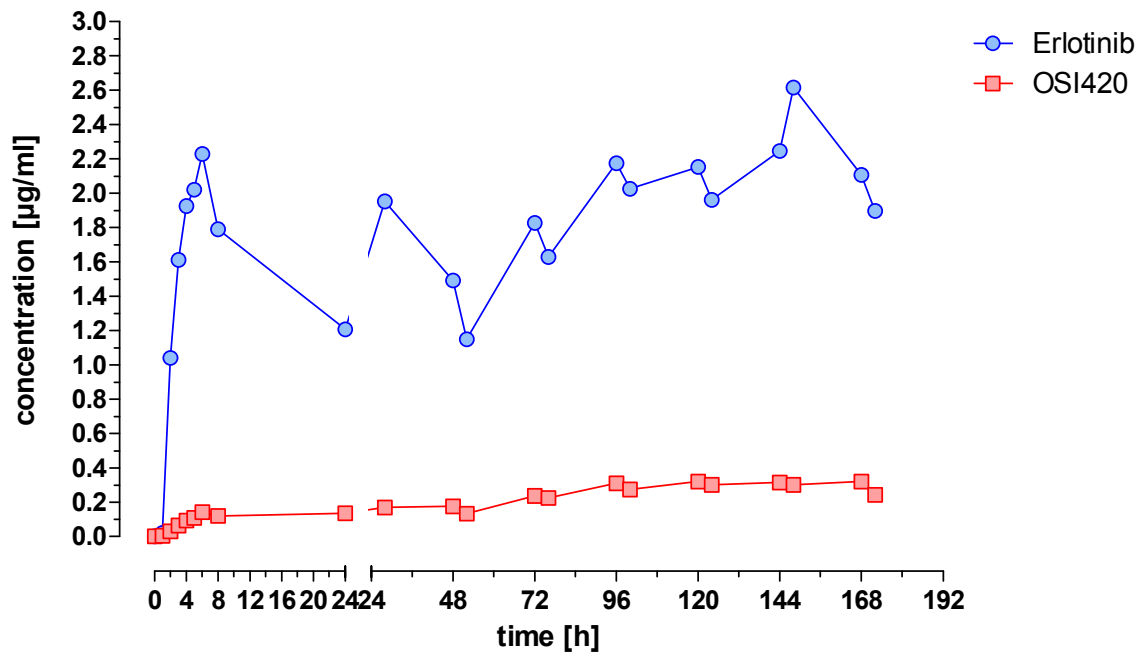


Abb. 47: Patient 28: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420 im Detail

Tab. 48: Patient 28: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420, Wochenproben (WP)

Woche	Erlotinib [$\mu\text{g/ml}$]	OSI420 [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
3	1.8005	0.2267	2.0271
4	2.2973	0.2261	2.5234
5	2.6635	0.2831	2.9467
6	2.1197	0.2624	2.3820
7	1.9227	0.2292	2.1519
8	1.7907	0.3140	2.1047
9	0.0046	0.0000	0.0046
10	0.0000	0.0107	0.0107
11	2.6627	0.4578	3.1205
12	3.4178	0.5486	3.9663

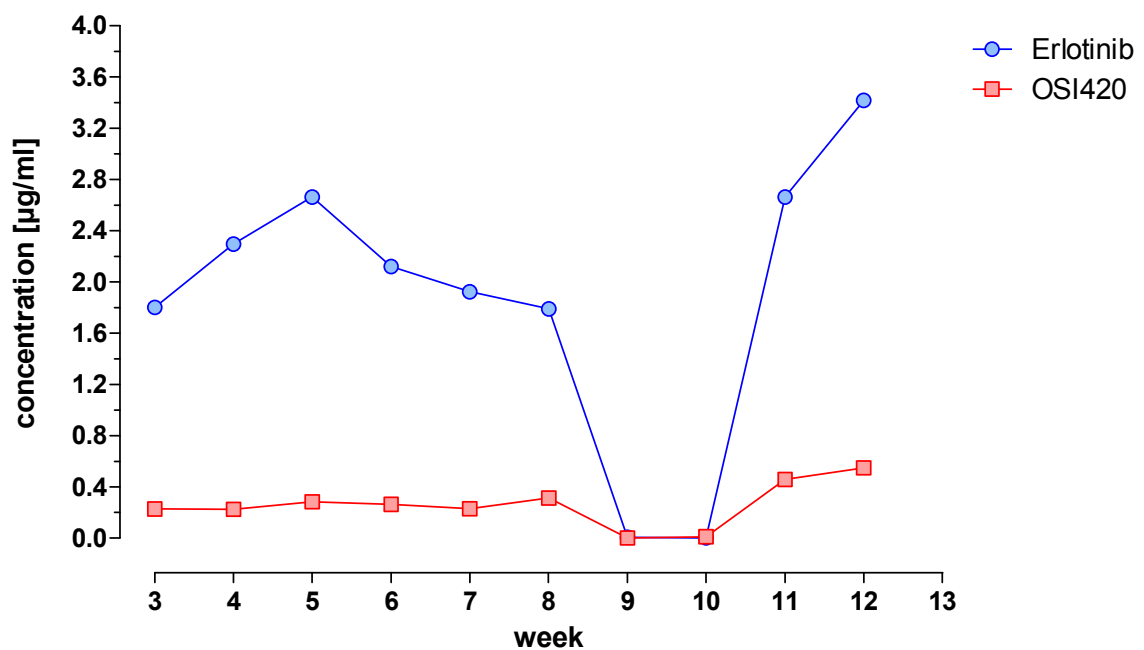


Abb. 48: Patient 28: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, WP

4.2.6 Patient 29

Tab. 49: Patient 29: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420

Zeit [h]	Erlotinib [$\mu\text{g/ml}$]	OSI420 [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0	0.0000	0.0000	0.0000
1	0.3781	0.0060	0.3841
2	0.8216	0.0204	0.8420
3	0.6951	0.0158	0.7109
4	0.6910	0.0246	0.7156
5	0.6548	0.0275	0.6823
6	0.6291	0.0262	0.6554
8	0.5481	0.0283	0.5764
24	0.2043	0.0173	0.2217
28	0.6566	0.0303	0.6869
48	0.1482	0.0079	0.1560
52	0.7214	0.0304	0.7518
72	0.1734	0.0151	0.1885
76	0.6650	0.0310	0.6961
96	0.1239	0.0062	0.1301
100	0.8469	0.0412	0.8881
120	0.1521	0.0064	0.1585
124	0.5760	0.0185	0.5944
144	0.0965	0.0070	0.1035
148	0.8571	0.0397	0.8968
168	0.0679	0.0034	0.0713
172	0.4905	0.0177	0.5081

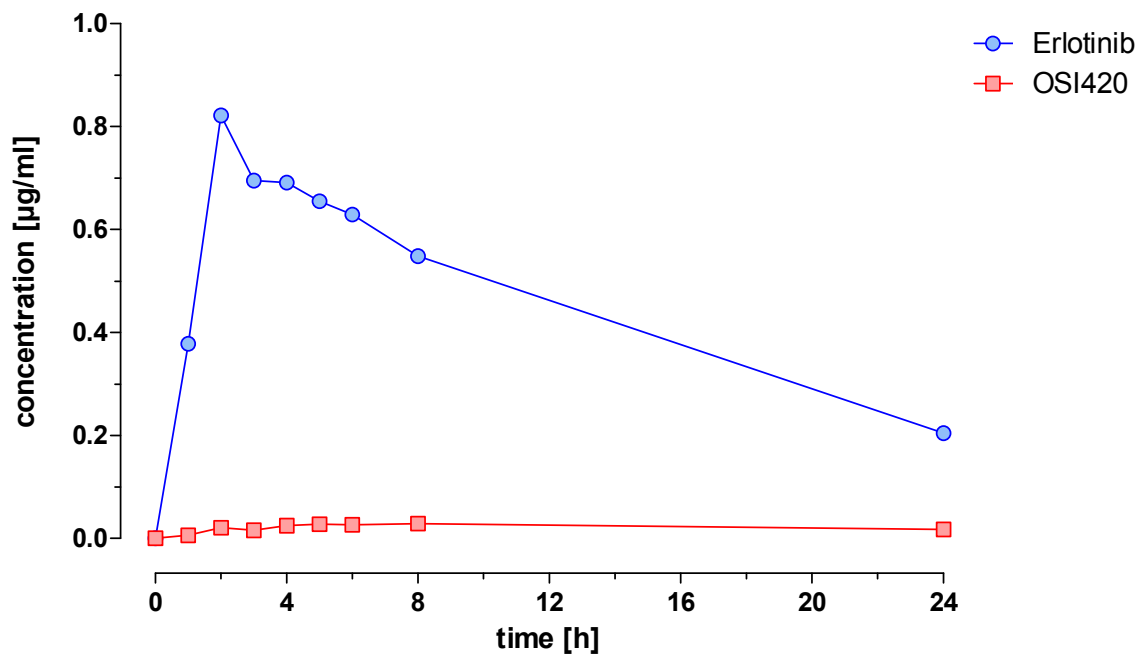


Abb. 49: Patient 29: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1

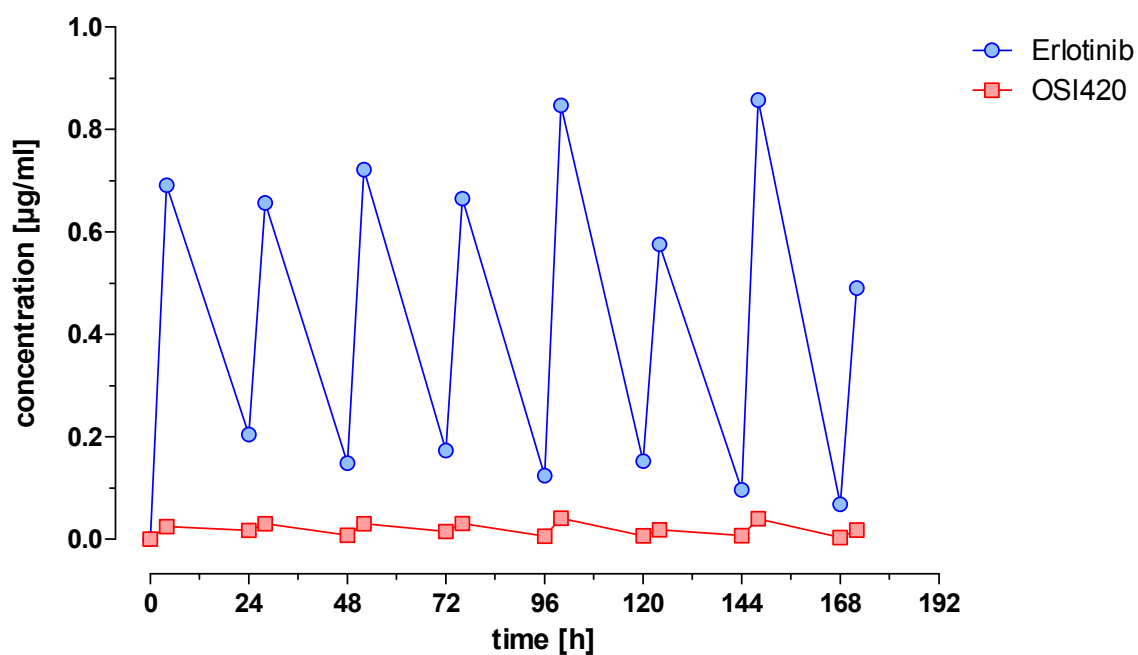


Abb. 50: Patient 29: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1 - 8

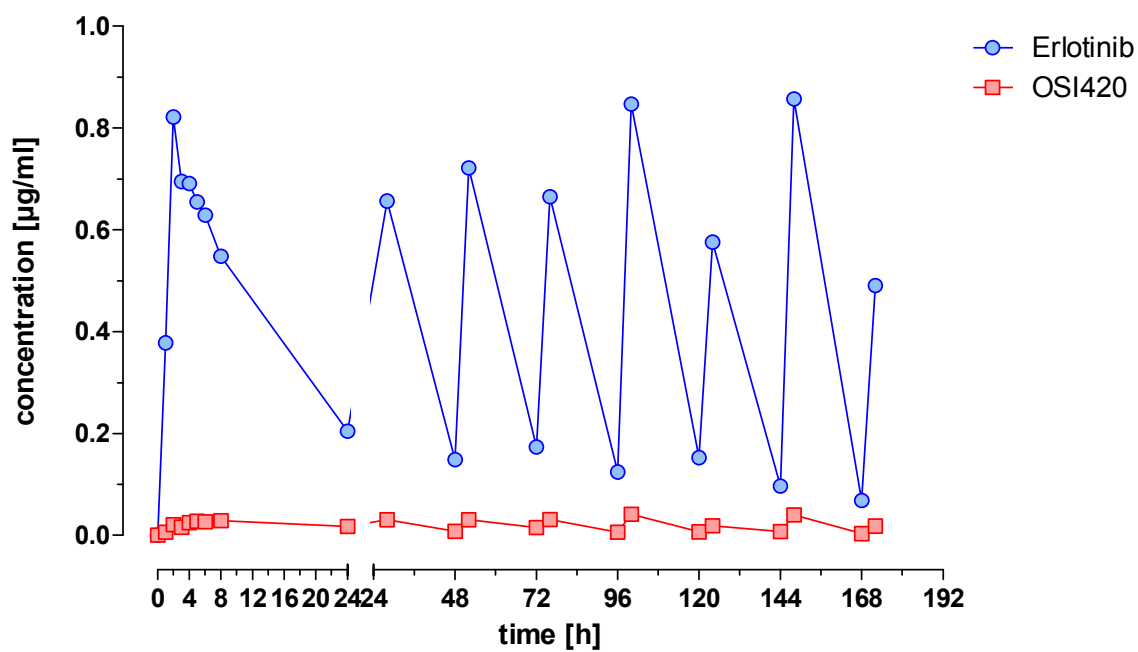


Abb. 51: Patient 29: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420 im Detail

Tab. 50: Patient 29: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420, Wochenproben (WP)

Woche	Erlotinib [$\mu\text{g/ml}$]	OSI420 [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
3	0.3042	0.0120	0.3163
4	0.1202	0.0079	0.1281
5	0.0909	0.0171	0.1080
6	0.1840	0.0101	0.1941
7	0.1108	0.0141	0.1249
8	0.1711	0.0242	0.1953
9	0.1675	0.0118	0.1793
10	0.1776	0.0131	0.1907
11	0.1588	0.0058	0.1645
12	0.0000	0.0188	0.0188

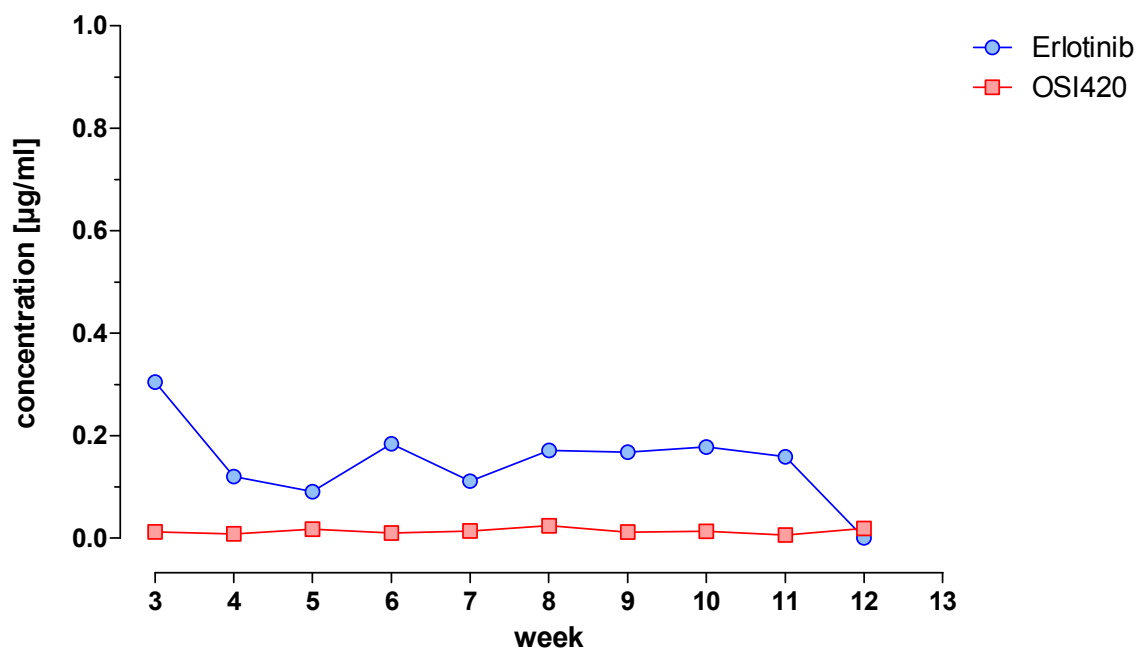


Abb. 52: Patient 29: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, WP

4.2.7 Patient 30

Tab. 51: Patient 30: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420

Zeit [h]	Erlotinib [$\mu\text{g/ml}$]	OSI420 [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0	0.0000	0.0000	0.0000
1	0.0982	0.0056	0.1038
2	0.2277	0.0134	0.2411
3	0.2488	0.0091	0.2579
4	0.2559	0.0129	0.2688
5	0.2871	0.0154	0.3025
6	0.3675	0.0215	0.3890
8	0.2833	0.0183	0.3016
24	0.2262	0.0106	0.2368
28	1.3889	0.1112	1.5002
48	0.7046	0.0671	0.7717
52	0.9164	0.0814	0.9979
72	0.6008	0.0462	0.6469
76	1.3902	0.1033	1.4936
96	0.7172	0.0686	0.7858
100	1.6633	0.1334	1.7967
120	1.0012	0.1147	1.1159
124	0.8248	0.0867	0.9115
144	0.3087	0.0266	0.3353
148	1.2735	0.0807	1.3542
168	0.7000	0.0725	0.7725
172	1.9781	0.2127	2.1907

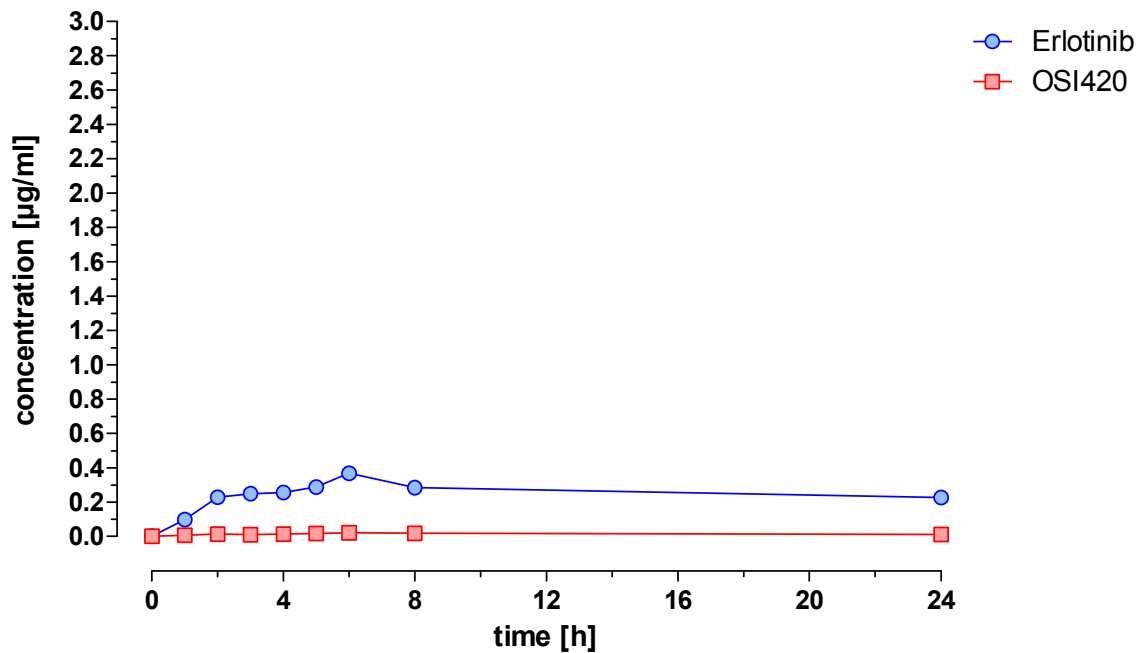


Abb. 53: Patient 30: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1

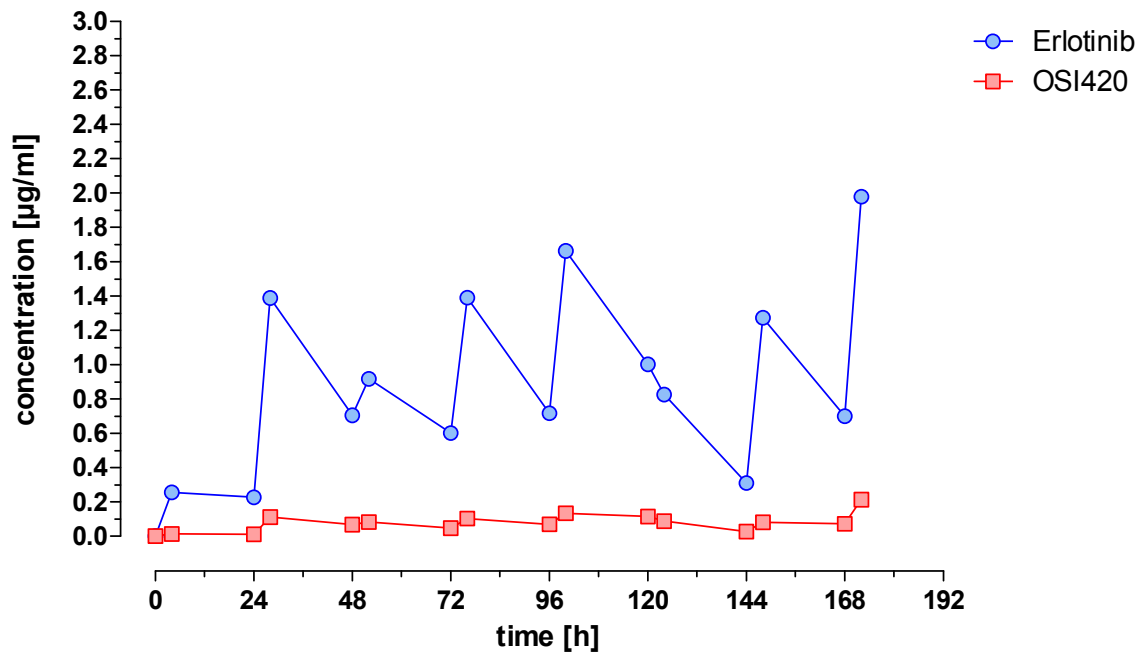


Abb. 54: Patient 30: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1 - 8

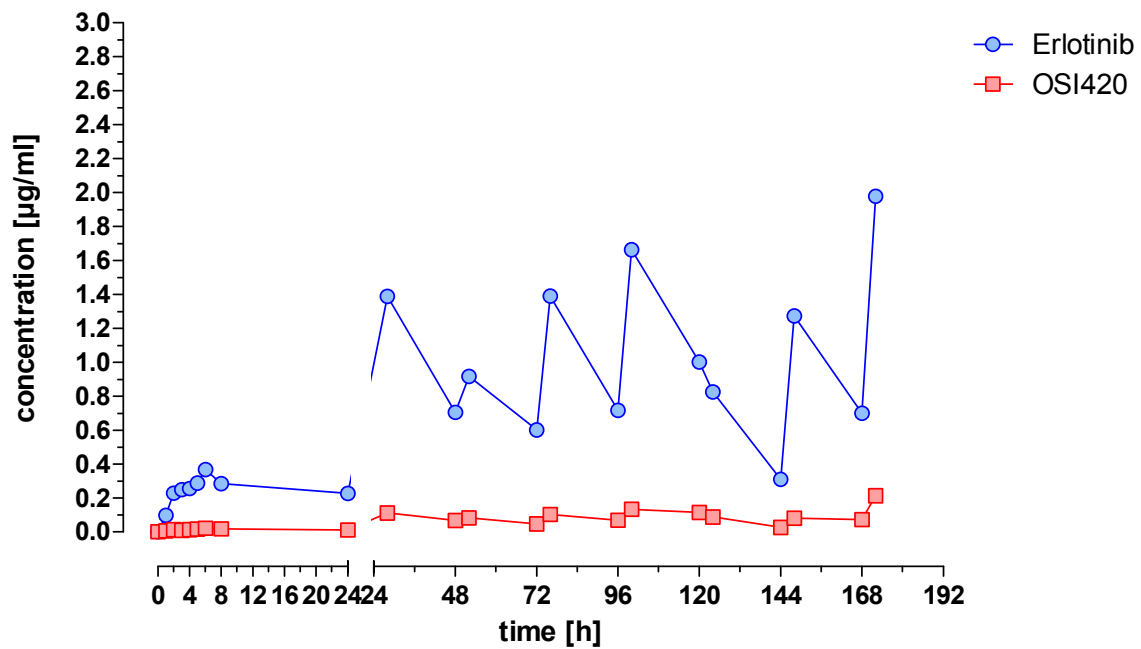


Abb. 55: Patient 30: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420 im Detail

Tab. 52: Patient 30: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420, Wochenproben (WP)

Woche	Erlotinib [$\mu\text{g/ml}$]	OSI420 [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
3	0.9419	0.0971	1.0390
4	0.7264	0.0696	0.7960
5	1.5512	0.1332	1.6844
6	1.1767	0.1364	1.3131
7	1.1461	0.1007	1.2469
8	1.1686	0.0766	1.2452
9	0.0000	0.0000	0.0000

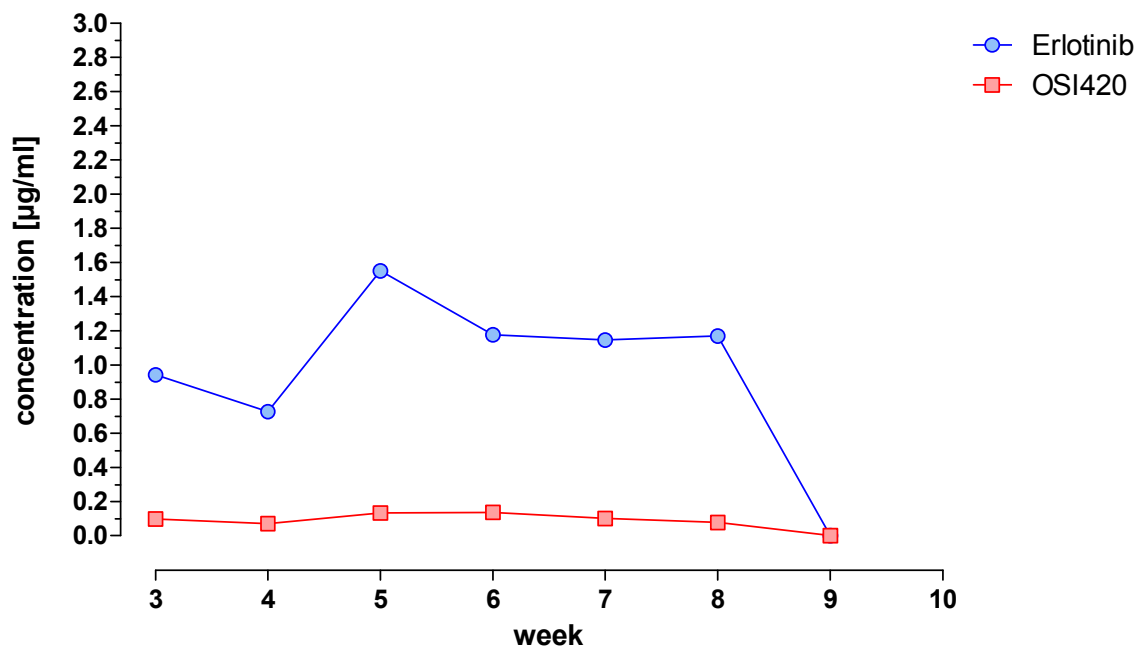


Abb. 56: Patient 30: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, WP

4.2.8 Patient 31

Tab. 53: Patient 31: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420

Zeit [h]	Erlotinib [$\mu\text{g/ml}$]	OSI420 [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0	0.0000	0.0000	0.0000
1	0.0000	0.0000	0.0000
2	0.3525	0.0071	0.3597
3	0.5709	0.0150	0.5859
4	0.6444	0.0232	0.6676
5	0.5757	0.0241	0.5998
6	0.5493	0.0332	0.5825
8	0.4681	0.0238	0.4919
24	0.2054	0.0083	0.2137
28	0.1855	0.0099	0.1953
48	0.8172	0.0603	0.8775
52	1.3214	0.0780	1.3993
72	0.7744	0.0530	0.8273
76	1.5093	0.1137	1.6230
96	0.5228	0.0380	0.5608
100	1.1237	0.0537	1.1773
120	0.5522	0.0378	0.5900
124	0.6611	0.0312	0.6923
144	1.1013	0.0626	1.1639
148	1.5844	0.0693	1.6537
168	1.2264	0.0711	1.2974
172	1.5451	0.0783	1.6234

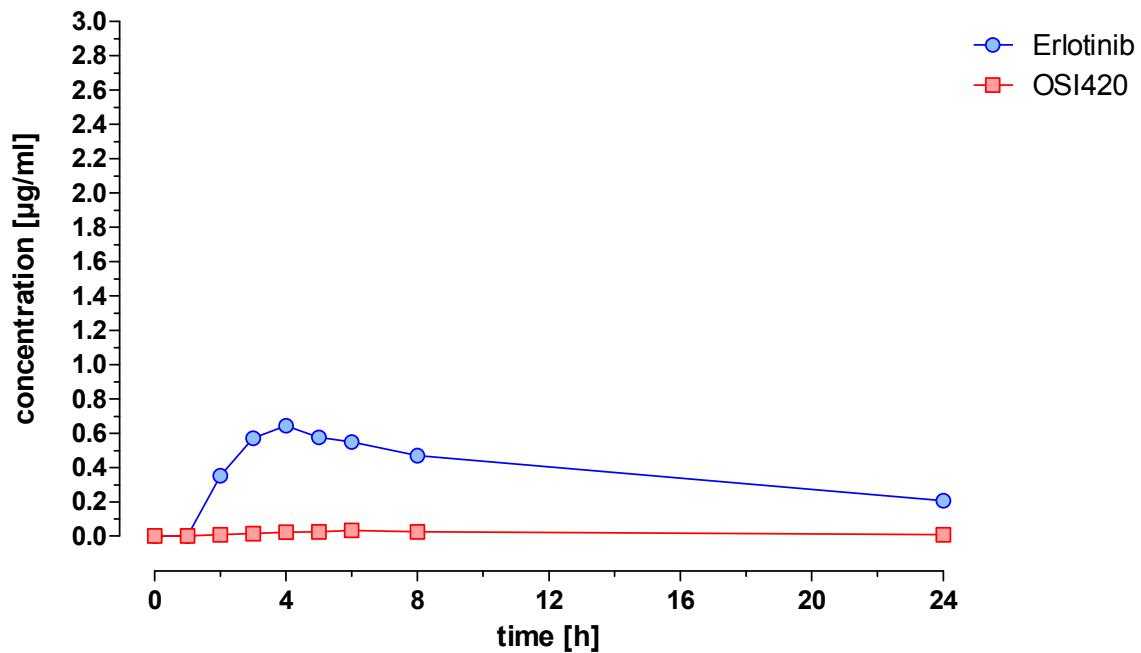


Abb. 57: Patient 31: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1

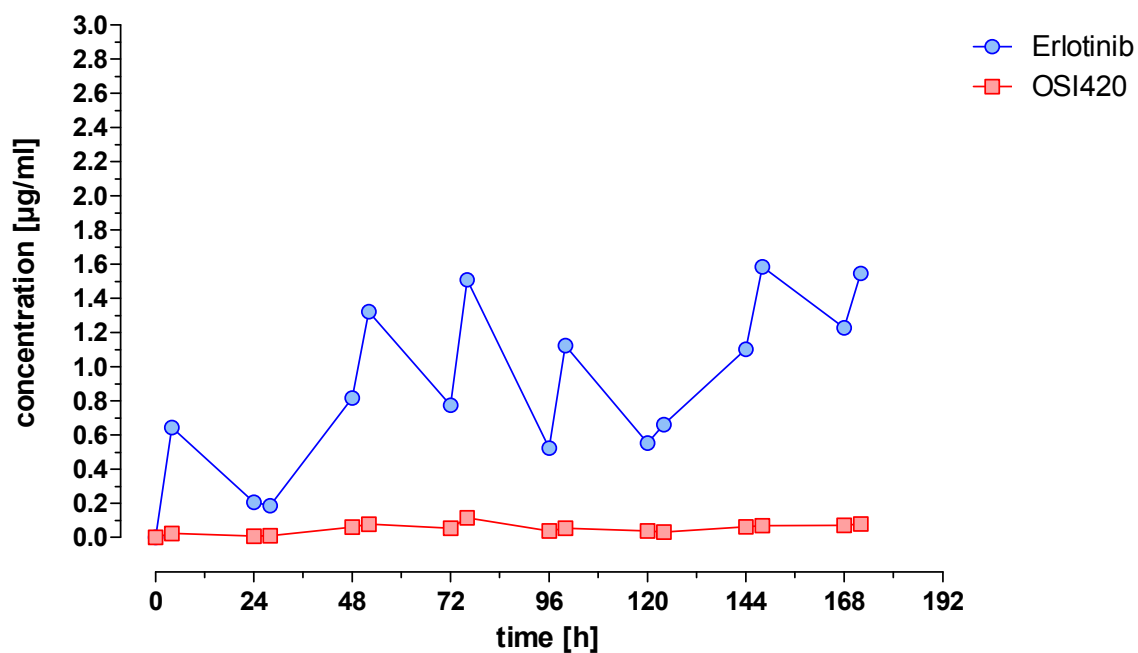


Abb. 58: Patient 31: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1 - 8

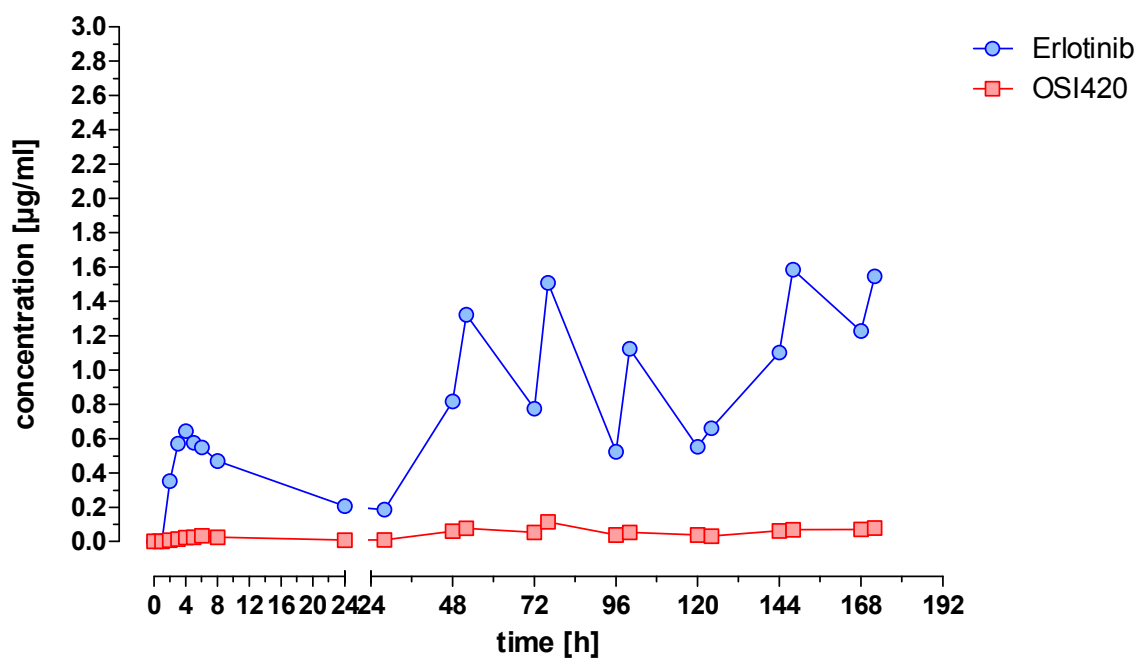


Abb. 59: Patient 31: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420 im Detail

4.2.9 Patient 32

Tab. 54: Patient 32: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420

Zeit [h]	Erlotinib [$\mu\text{g/ml}$]	OSI420 [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0	0.0000	0.0000	0.0000
1	0.2388	0.0026	0.2414
2	0.5389	0.0131	0.5520
3	0.6072	0.0229	0.6301
4	0.6782	0.0286	0.7067
5	0.7128	0.0285	0.7413
6	0.6612	0.0340	0.6951
8	0.5821	0.0262	0.6083
24	0.2616	0.0079	0.2695
28	1.2876	0.0695	1.3571
48	0.6096	0.0212	0.6308
52	2.0681	0.1146	2.1828
72	0.5382	0.0212	0.5594
76	1.1130	0.0732	1.1862
96	0.2373	0.0103	0.2476
100	0.4991	0.0269	0.5260
120	0.4179	0.0172	0.4351
124	0.7561	0.0409	0.7969
144	0.2572	0.0183	0.2755
148	0.9840	0.0462	1.0302
168	0.2917	0.0087	0.3004
172	1.3219	0.0743	1.3962

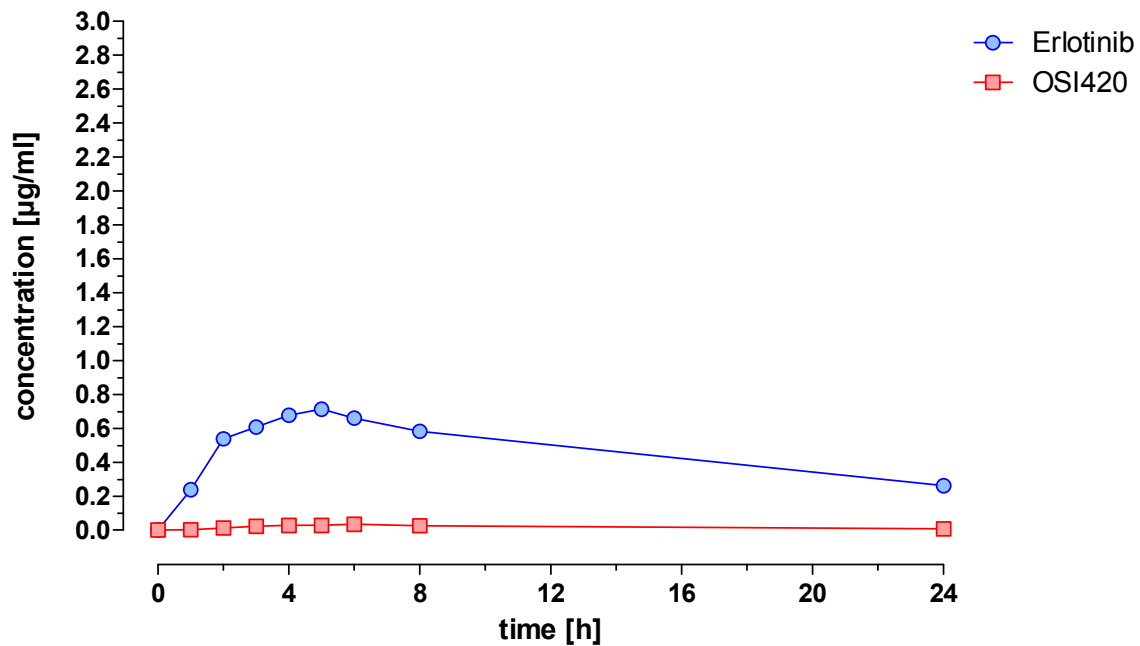


Abb. 60: Patient 32: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1

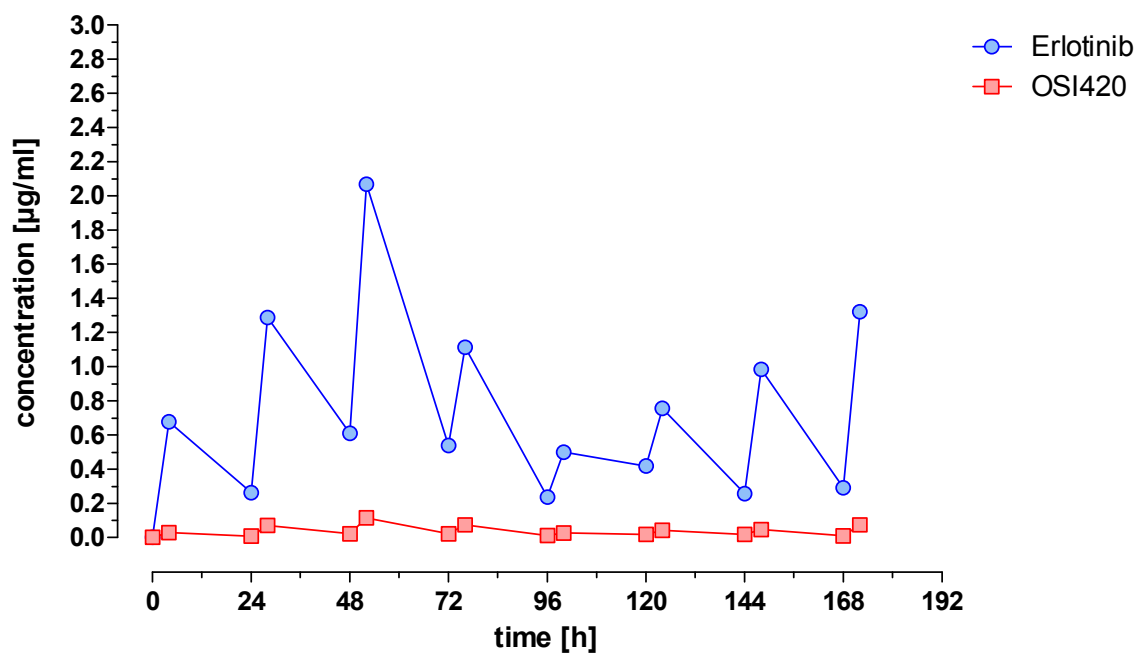


Abb. 61: Patient 32: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1 - 8

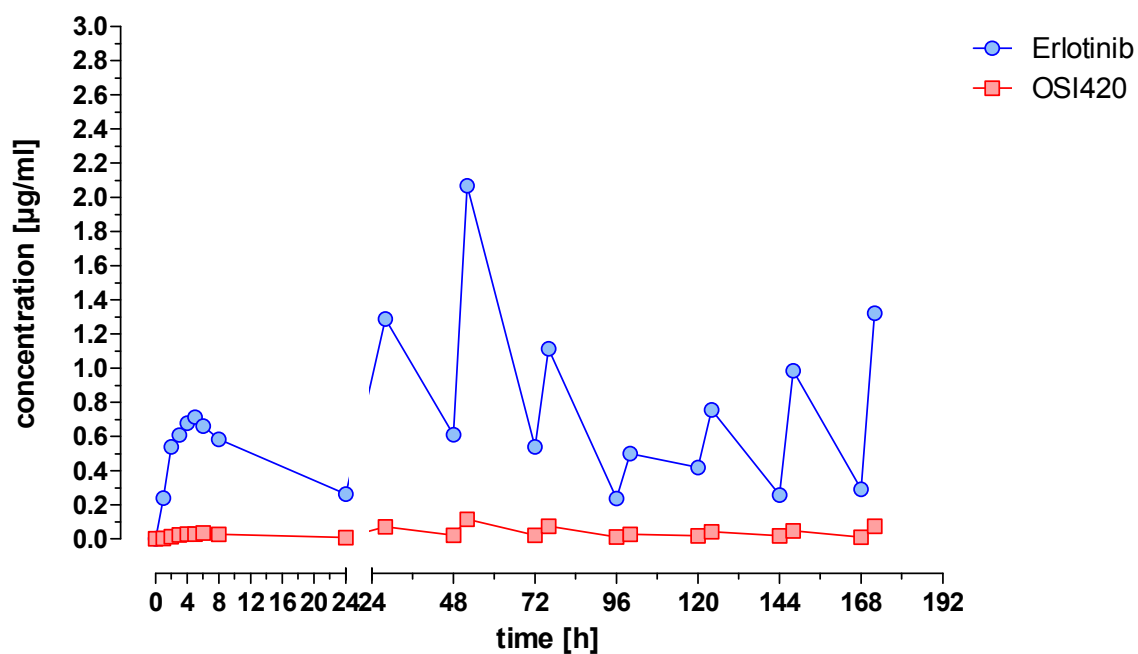


Abb. 62: Patient 32: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420 im Detail

4.2.10 Vergleich der Plasmakonzentrationen aller Patienten

Tab. 55: DL 4: Erlotinib-Konzentrationen von Tag 1 bis 8 im Vergleich

DL 4 T1-8 Erlotinib in µg/ml						
Zeit [h]	Patient 22	Patient 23	Patient 24	Patient 27	Patient 28	Patient 29
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1	0.2597	0.3875	0.1354	0.5241	0.0193	0.3781
2	0.6994	0.5158	0.2049	0.8280	1.0406	0.8216
3	0.3822	0.5163	0.1996	0.6983	1.6126	0.6951
4	0.0711	0.6155	0.2146	0.6560	1.9257	0.6910
5	0.3527	0.7070	0.1495	0.7172	2.0206	0.6548
6	0.3968	0.5821	0.1395	0.7482	2.2289	0.6291
8	0.2834	0.7137	0.1050	0.6337	1.7905	0.5481
24	0.0730	0.4046	0.0000	0.3161	1.2072	0.2043
28	0.5764	1.6129	0.1629	1.1906	1.9530	0.6566
48	0.0466	0.7254	0.0031	0.5639	1.4909	0.1482
52	0.3929	1.7357	0.1894	1.3156	1.1487	0.7214
72	0.0581	0.8239	0.0069	0.6377	1.8281	0.1734
76	0.4636	2.0413	0.0858	1.6955	1.6282	0.6650
96	0.0472	0.5606	0.0150	0.7473	2.1757	0.1239
100	0.6352	0.4785	0.2299	1.7702	2.0256	0.8469
120	0.0526	0.5930	0.0000	0.7053	2.1538	0.1521
124	0.6758	1.6219	0.1042	1.6896	1.9605	0.5760
144	0.0587	0.4728	0.0460	0.6598	2.2454	0.0965
148	0.5749	1.2491	0.4641	1.5107	2.6165	0.8571
168	0.0457	1.6646	0.0108	0.7248	2.1073	0.0679
172	0.5851	0.5873	0.2608	1.6331	1.8973	0.4905

STATISTIK								
MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		0.0000	0.0000	0.0000
0.2840	0.3189	-0.0349	0.1844	0.1304	64.9067	0.5048	0.0193	0.5241
0.6850	0.7605	-0.0755	0.2915	0.2061	42.5527	0.8357	0.2049	1.0406
0.6840	0.6057	0.0783	0.4933	0.3488	72.1134	1.4130	0.1996	1.6126
0.6956	0.6357	0.0599	0.6546	0.4629	94.1022	1.8546	0.0711	1.9257
0.7670	0.6809	0.0861	0.6547	0.4629	85.3593	1.8711	0.1495	2.0206
0.7874	0.6056	0.1818	0.7374	0.5214	93.6478	2.0894	0.1395	2.2289
0.6791	0.5909	0.0882	0.5902	0.4174	86.9144	1.6855	0.1050	1.7905
0.3676	0.2602	0.1073	0.4376	0.3094	119.0624	1.2072	0.0000	1.2072
1.0254	0.9236	0.1018	0.6804	0.4811	66.3502	1.7901	0.1629	1.9530
0.4963	0.3560	0.1403	0.5680	0.4016	114.4325	1.4878	0.0031	1.4909
0.9173	0.9351	-0.0178	0.5874	0.4154	64.0398	1.5464	0.1894	1.7357
0.5880	0.4056	0.1824	0.6908	0.4885	117.4845	1.8212	0.0069	1.8281
1.0966	1.1466	-0.0501	0.7928	0.5606	72.2943	1.9554	0.0858	2.0413
0.6116	0.3423	0.2693	0.8222	0.5814	134.4249	2.1607	0.0150	2.1757
0.9977	0.7411	0.2567	0.7303	0.5164	73.1975	1.7957	0.2299	2.0256
0.6095	0.3725	0.2369	0.8106	0.5731	132.9970	2.1538	0.0000	2.1538
1.1047	1.1488	-0.0442	0.7492	0.5298	67.8217	1.8563	0.1042	1.9605
0.5965	0.2846	0.3119	0.8462	0.5984	141.8546	2.1994	0.0460	2.2454
1.2121	1.0531	0.1590	0.7943	0.5616	65.5318	2.1524	0.4641	2.6165
0.7702	0.3963	0.3738	0.9148	0.6469	118.7818	2.0965	0.0108	2.1073
0.9090	0.5862	0.3228	0.6789	0.4801	74.6877	1.6365	0.2608	1.8973

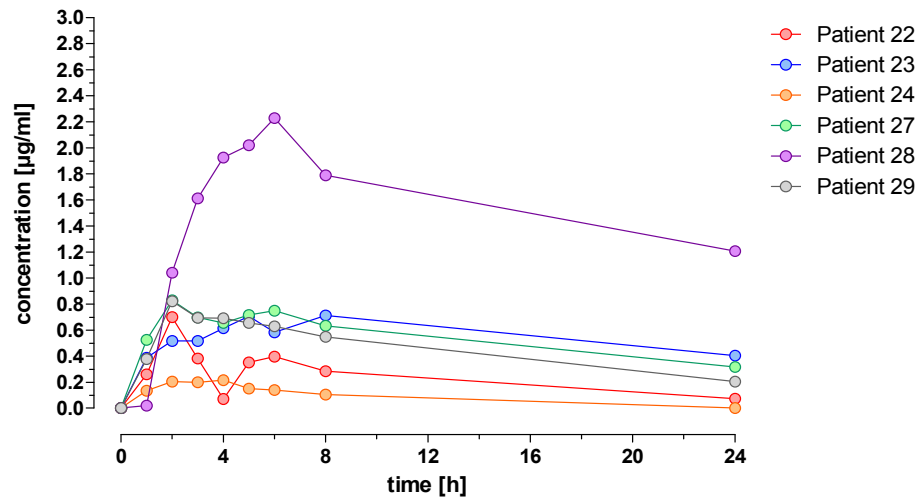


Abb. 63: DL 4: Vergleich der Erlotinib-Konzentrationen aller Patienten, Tag 1

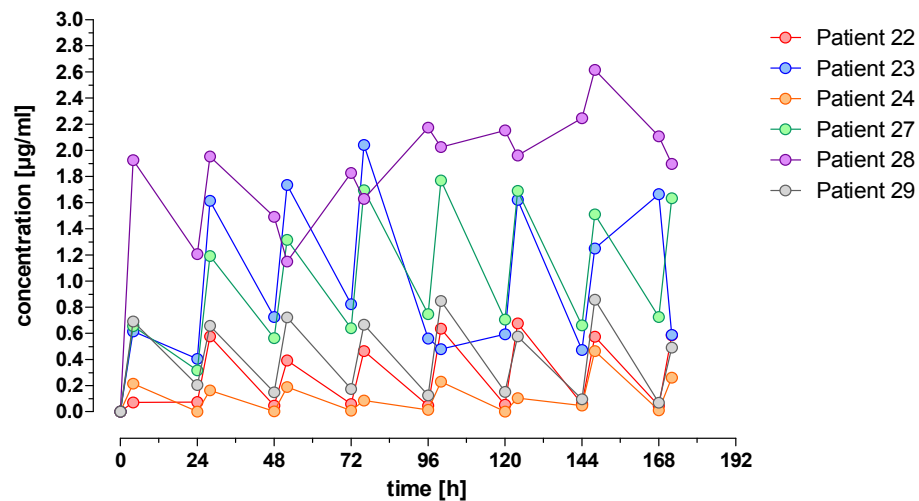


Abb. 64: DL 4: Vergleich der Erlotinib-Konzentrationen aller Patienten, Tag 1 - 8

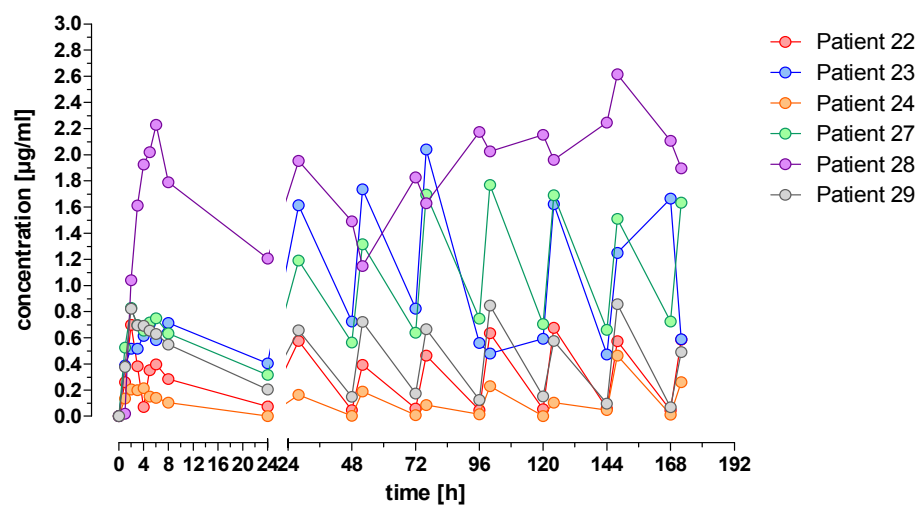


Abb. 65: DL 4: Vergleich der Erlotinib-Konzentrationen aller Patienten im Detail

Tab. 56: DL 4: OSI420-Konzentrationen von Tag 1 bis 8 im Vergleich

DL 4 T1-8 OSI420 in µg/ml							STATISTIK								
Zeit [h]	Patient 22	Patient 23	Patient 24	Patient 27	Patient 28	Patient 29	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		0.0000	0.0000	0.0000
1	0.0121	0.0163	0.0322	0.0106	0.0044	0.0060	0.0136	0.0114	0.0022	0.0101	0.0071	74.1728	0.0278	0.0044	0.0322
2	0.0603	0.0245	0.0303	0.0184	0.0290	0.0204	0.0305	0.0268	0.0037	0.0153	0.0108	50.2124	0.0418	0.0184	0.0603
3	0.0382	0.0246	0.0374	0.0188	0.0631	0.0158	0.0330	0.0310	0.0020	0.0174	0.0123	52.8993	0.0473	0.0158	0.0631
4	0.0104	0.0297	0.0363	0.0229	0.0927	0.0246	0.0361	0.0272	0.0089	0.0290	0.0205	80.4198	0.0823	0.0104	0.0927
5	0.0289	0.0354	0.0334	0.0263	0.1082	0.0275	0.0433	0.0312	0.0121	0.0320	0.0226	73.9130	0.0820	0.0263	0.1082
6	0.0350	0.0323	0.0141	0.0297	0.1411	0.0262	0.0464	0.0310	0.0154	0.0470	0.0332	101.2512	0.1271	0.0141	0.1411
8	0.0313	0.0486	0.0391	0.0241	0.1188	0.0283	0.0483	0.0352	0.0132	0.0356	0.0252	73.6052	0.0947	0.0241	0.1188
24	0.0179	0.0541	0.0447	0.0107	0.1351	0.0173	0.0466	0.0313	0.0153	0.0466	0.0330	99.9530	0.1244	0.0107	0.1351
28	0.0740	0.1257	0.0233	0.0529	0.1687	0.0303	0.0792	0.0635	0.0157	0.0573	0.0405	72.3609	0.1454	0.0233	0.1687
48	0.0000	0.1214	0.0446	0.0321	0.1752	0.0079	0.0635	0.0383	0.0252	0.0697	0.0493	109.7641	0.1752	0.0000	0.1752
52	0.0365	0.2244	0.0351	0.0706	0.1333	0.0304	0.0884	0.0535	0.0348	0.0771	0.0545	87.2682	0.1940	0.0304	0.2244
72	0.0110	0.2003	0.0493	0.0221	0.2362	0.0151	0.0890	0.0357	0.0533	0.1016	0.0719	114.2015	0.2251	0.0110	0.2362
76	0.0435	0.3757	0.0468	0.0581	0.2251	0.0310	0.1300	0.0524	0.0776	0.1405	0.0994	108.0930	0.3446	0.0310	0.3757
96	0.0053	0.1573	0.0191	0.0366	0.3091	0.0062	0.0889	0.0279	0.0611	0.1222	0.0864	137.3305	0.3038	0.0053	0.3091
100	0.0676	0.1473	0.0375	0.0773	0.2744	0.0412	0.1075	0.0725	0.0351	0.0908	0.0642	84.4265	0.2368	0.0375	0.2744
120	0.0043	0.1307	0.0473	0.0291	0.3199	0.0064	0.0896	0.0382	0.0514	0.1220	0.0862	136.1017	0.3155	0.0043	0.3199
124	0.0649	0.2690	0.0397	0.0865	0.3018	0.0185	0.1301	0.0757	0.0544	0.1229	0.0869	94.5116	0.2833	0.0185	0.3018
144	0.0084	0.1129	0.0302	0.0316	0.3150	0.0070	0.0842	0.0309	0.0533	0.1196	0.0846	142.0437	0.3080	0.0070	0.3150
148	0.0475	0.1731	0.0898	0.0605	0.3002	0.0397	0.1185	0.0751	0.0433	0.1014	0.0717	85.6202	0.2605	0.0397	0.3002
168	0.0049	0.2495	0.0382	0.0221	0.3190	0.0034	0.1062	0.0301	0.0760	0.1402	0.0992	132.0715	0.3156	0.0034	0.3190
172	0.0466	0.1149	0.0542	0.0777	0.2413	0.0177	0.0921	0.0660	0.0261	0.0801	0.0566	86.9494	0.2237	0.0177	0.2413

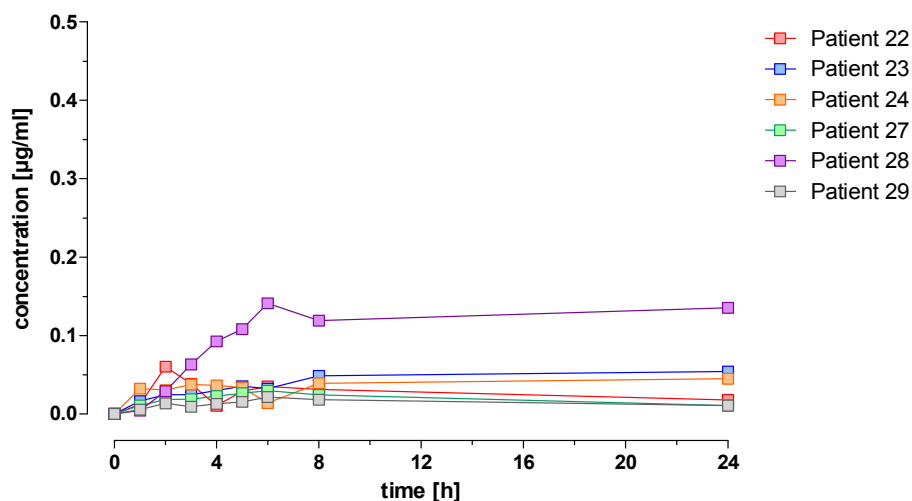


Abb. 66: DL 4: Vergleich der OSI420-Konzentrationen aller Patienten, Tag 1

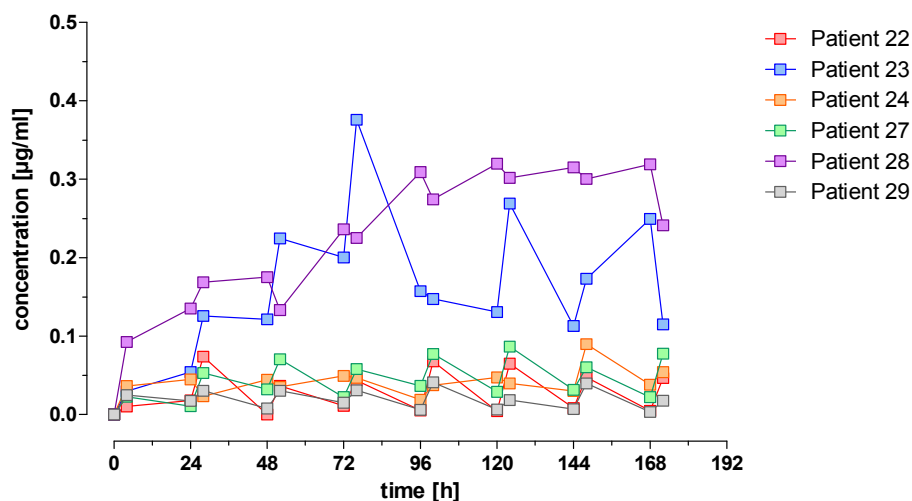


Abb. 67: DL 4: Vergleich der OSI420-Konzentrationen aller Patienten, Tag 1 - 8

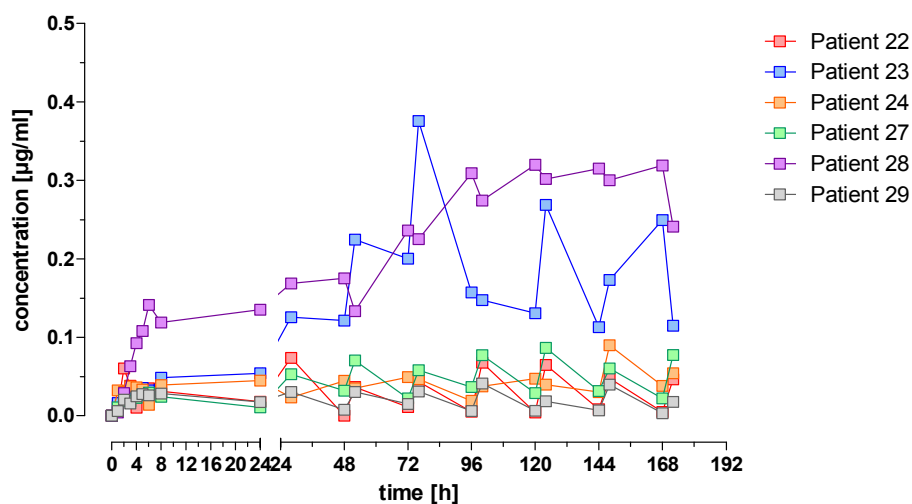


Abb. 68: DL 4: Vergleich der OSI420-Konzentrationen aller Patienten im Detail

Tab. 57: DL 4: Konzentrationssummen von Tag 1 bis 8 im Vergleich

DL 4 T1-8 Summe Erlotinib + OSI420 in µg/ml						
Zeit [h]	Patient 22	Patient 23	Patient 24	Patient 27	Patient 28	Patient 29
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1	0.2718	0.4038	0.1677	0.5347	0.0237	0.3841
2	0.7597	0.5403	0.2352	0.8464	1.0696	0.8420
3	0.4204	0.5409	0.2369	0.7172	1.6757	0.7109
4	0.0815	0.6452	0.2509	0.6789	2.0184	0.7156
5	0.3817	0.7424	0.1830	0.7435	2.1289	0.6823
6	0.4318	0.6143	0.1536	0.7779	2.3700	0.6554
8	0.3147	0.7623	0.1441	0.6578	1.9093	0.5764
24	0.0909	0.4587	0.0447	0.3268	1.3423	0.2217
28	0.6504	1.7386	0.1862	1.2435	2.1217	0.6869
48	0.0466	0.8468	0.0477	0.5960	1.6661	0.1560
52	0.4294	1.9602	0.2244	1.3861	1.2820	0.7518
72	0.0692	1.0242	0.0561	0.6598	2.0643	0.1885
76	0.5070	2.4169	0.1326	1.7535	1.8533	0.6961
96	0.0525	0.7180	0.0341	0.7839	2.4848	0.1301
100	0.7028	0.6257	0.2674	1.8475	2.3000	0.8881
120	0.0569	0.7237	0.0473	0.7344	2.4736	0.1585
124	0.7407	1.8909	0.1439	1.7761	2.2623	0.5944
144	0.0672	0.5857	0.0762	0.6913	2.5604	0.1035
148	0.6224	1.4221	0.5539	1.5711	2.9167	0.8968
168	0.0507	1.9141	0.0489	0.7470	2.4263	0.0713
172	0.6317	0.7022	0.3151	1.7108	2.1386	0.5081

STATISTIK								
MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		0.0000	0.0000	0.0000
0.2976	0.3279	-0.0303	0.1831	0.1294	61.5031	0.5110	0.0237	0.5347
0.7155	0.8008	-0.0853	0.2905	0.2054	40.5942	0.8344	0.2352	1.0696
0.7170	0.6259	0.0911	0.5037	0.3562	70.2558	1.4388	0.2369	1.6757
0.7317	0.6620	0.0697	0.6812	0.4817	93.0933	1.9369	0.0815	2.0184
0.8103	0.7124	0.0979	0.6843	0.4839	84.4514	1.9459	0.1830	2.1289
0.8338	0.6348	0.1990	0.7832	0.5538	93.9322	2.2164	0.1536	2.3700
0.7274	0.6171	0.1103	0.6223	0.4400	85.5502	1.7652	0.1441	1.9093
0.4142	0.2742	0.1399	0.4794	0.3390	115.7472	1.2977	0.0447	1.3423
1.1046	0.9652	0.1393	0.7321	0.5177	66.2804	1.9355	0.1862	2.1217
0.5599	0.3760	0.1839	0.6319	0.4468	112.8611	1.6195	0.0466	1.6661
1.0056	1.0169	-0.0113	0.6541	0.4625	65.0405	1.7357	0.2244	1.9602
0.6770	0.4242	0.2528	0.7796	0.5513	115.1528	2.0081	0.0561	2.0643
1.2266	1.2248	0.0018	0.9037	0.6390	73.6756	2.2843	0.1326	2.4169
0.7006	0.4240	0.2765	0.9360	0.6618	133.6049	2.4507	0.0341	2.4848
1.1053	0.7955	0.3098	0.7899	0.5585	71.4635	2.0326	0.2674	2.3000
0.6991	0.4411	0.2580	0.9252	0.6542	132.3533	2.4263	0.0473	2.4736
1.2347	1.2584	-0.0237	0.8513	0.6019	68.9450	2.1183	0.1439	2.2623
0.6807	0.3446	0.3361	0.9610	0.6795	141.1725	2.4932	0.0672	2.5604
1.3305	1.1595	0.1710	0.8803	0.6225	66.1654	2.3628	0.5539	2.9167
0.8764	0.4091	0.4673	1.0498	0.7423	119.7907	2.3773	0.0489	2.4263
1.0011	0.6670	0.3341	0.7399	0.5232	73.9061	1.8236	0.3151	2.1386

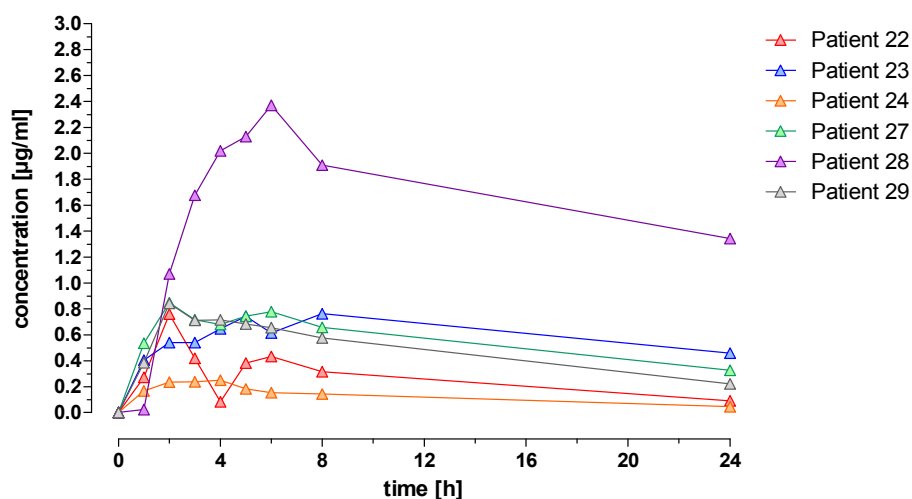


Abb. 69: DL 4: Vergleich der Konzentrationssummen aller Patienten, Tag 1

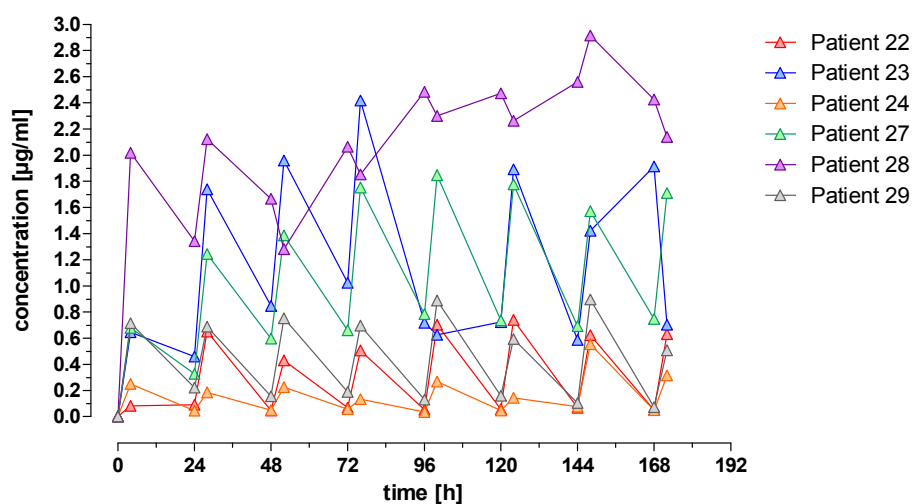


Abb. 70: DL 4: Vergleich der Konzentrationssummen aller Patienten, Tag 1 - 8

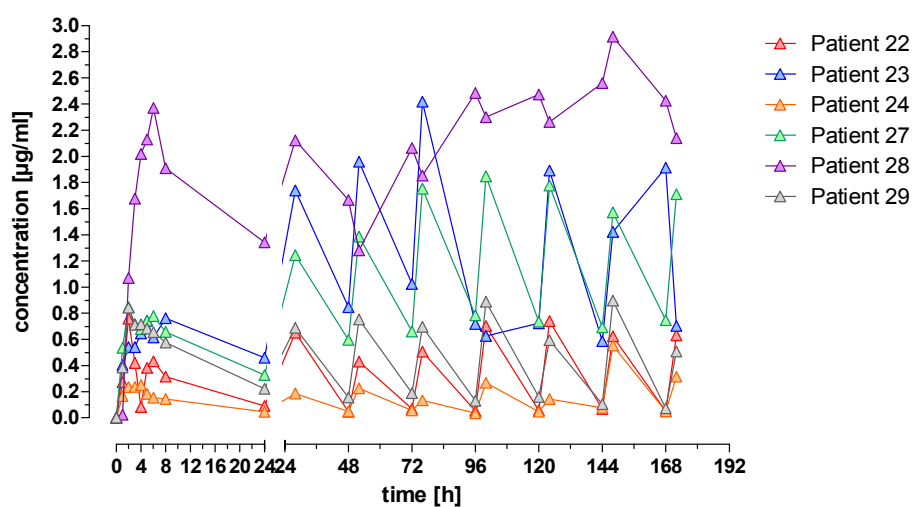


Abb. 71: DL 4: Vergleich der Konzentrationssummen aller Patienten im Detail

Tab. 58: DL 4: Erlotinib-Konzentrationen der Wochenproben im Vergleich, Teil 1

DL 4 Wochenproben Erlotinib in µg/ml						
Woche	Patient 22	Patient 23	Patient 24	Patient 27	Patient 28	Patient 29
3	0.0236	1.2527	0.0000	0.8635	1.8005	0.3042
4	0.0482	1.7269	0.0000	0.0000	2.2973	0.1202
5	0.0902	1.3521	0.0373		2.6635	0.0909
6	0.0315	2.4693	0.0467		2.1197	0.1840
7	0.1712	2.8629	0.0488		1.9227	0.1108
8	0.1152	0.0000	0.0698		1.7907	0.1711
9	0.1353	1.4909	0.0225		0.0046	0.1675
10	0.1353	1.0160	0.0536		0.0000	0.1776
11	0.1042	1.1732	0.0358		2.6627	0.1588
12	0.3658		0.0321		3.4178	0.0000
13	1.2943		0.0159			
14	0.2410		0.0000			
15	0.1758		0.0246			
16	1.1644		0.0339			
17			0.0486			
18			0.1304			
19			0.0000			
20			0.0818			
21			0.0553			
22			0.1035			
23			0.1558			

STATISTIK								
MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0.7074	0.5839	0.1235	0.7276	0.5145		1.8005	0.0000	1.8005
0.6988	0.0842	0.6146	1.0341	0.7312	147.9905	2.2973	0.0000	2.2973
0.8468	0.0909	0.7559	1.1571	0.8182	136.6373	2.6263	0.0373	2.6635
0.9702	0.1840	0.7862	1.2166	0.8603	125.3956	2.4378	0.0315	2.4693
1.0233	0.1712	0.8521	1.2944	0.9153	126.4929	2.8142	0.0488	2.8629
0.4294	0.1152	0.3142	0.7636	0.5399	177.8436	1.7907	0.0000	1.7907
0.3642	0.1353	0.2289	0.6337	0.4481	174.0306	1.4863	0.0046	1.4909
0.2765	0.1353	0.1412	0.4191	0.2964	151.5774	1.0160	0.0000	1.0160
0.8269	0.1588	0.6682	1.1274	0.7972	136.3412	2.6268	0.0358	2.6627
0.9539	0.1990	0.7550	1.6509	1.1673	173.0607	3.4178	0.0000	3.4178
0.6551	0.6551	0.0000	0.9040	0.6392	137.9897	1.2784	0.0159	1.2943
0.1205	0.1205	0.0000	0.1704	0.1205	141.4214	0.2410	0.0000	0.2410
0.1002	0.1002	0.0000	0.1069	0.0756	106.6808	0.1512	0.0246	0.1758
0.5992	0.5992	0.0000	0.7994	0.5653	133.4200	1.1305	0.0339	1.1644
0.0486	0.0486						0.0486	0.0486
0.1304	0.1304						0.1304	0.1304
0.0000	0.0000						0.0000	0.0000
0.0818	0.0818						0.0818	0.0818
0.0553	0.0553						0.0553	0.0553
0.1035	0.1035						0.1035	0.1035
0.1558	0.1558						0.1558	0.1558

Tab. 59: DL 4: Erlotinib-Konzentrationen der Wochenproben im Vergleich, Teil 2

DL 4 Wochenproben Erlotinib in µg/ml							STATISTIK								
Woche	Patient 22	Patient 23	Patient 24	Patient 27	Patient 28	Patient 29	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
24			0.0777				0.0777	0.0777						0.0777	0.0777
25			0.0388				0.0388	0.0388						0.0388	0.0388
26			0.0278				0.0278	0.0278						0.0278	0.0278
27			0.0288				0.0288	0.0288						0.0288	0.0288
28			0.0646				0.0646	0.0646						0.0646	0.0646
29			0.0271				0.0271	0.0271						0.0271	0.0271
30			0.0157				0.0157	0.0157						0.0157	0.0157
31			0.0983				0.0983	0.0983						0.0983	0.0983
32			0.0517				0.0517	0.0517						0.0517	0.0517
33			0.0858				0.0858	0.0858						0.0858	0.0858
34			0.1618				0.1618	0.1618						0.1618	0.1618
35			0.0138				0.0138	0.0138						0.0138	0.0138
36			0.1401				0.1401	0.1401						0.1401	0.1401
37			0.0737				0.0737	0.0737						0.0737	0.0737
38			0.0382				0.0382	0.0382						0.0382	0.0382
39			0.0405				0.0405	0.0405						0.0405	0.0405
40			0.0089				0.0089	0.0089						0.0089	0.0089
41			0.0150				0.0150	0.0150						0.0150	0.0150
42			0.0233				0.0233	0.0233						0.0233	0.0233
43			0.0922				0.0922	0.0922						0.0922	0.0922
44			0.0166				0.0166	0.0166						0.0166	0.0166

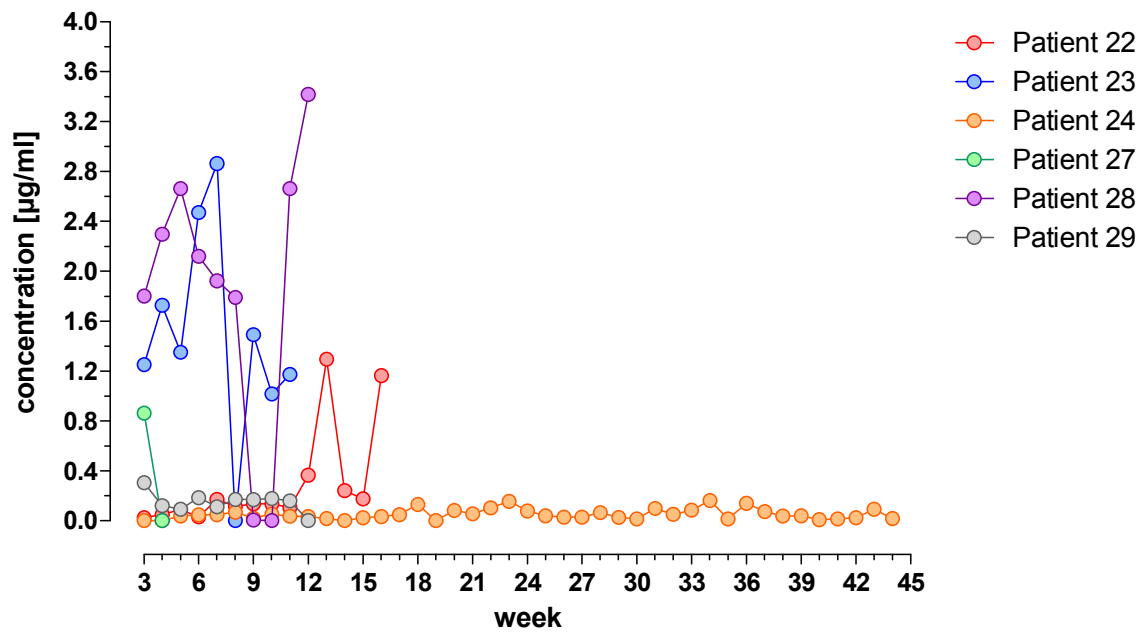


Abb. 72: DL 4: Vergleich der Erlotinib-Konzentrationen aller Patienten, Wochenproben

Tab. 60: DL 4: OSI420-Konzentrationen der Wochenproben im Vergleich, Teil 1

DL 4 Wochenproben OSI420 in µg/ml						
Woche	Patient 22	Patient 23	Patient 24	Patient 27	Patient 28	Patient 29
3	0.0000	0.1773	0.0000	0.0418	0.2267	0.0120
4	0.0088	0.3480	0.0000	0.0000	0.2261	0.0079
5	0.0000	0.2354	0.0192		0.2831	0.0171
6	0.0000	0.4523	0.0240		0.2624	0.0101
7	0.0213	0.4947	0.0261		0.2292	0.0141
8	0.0105	0.0000	0.0205		0.3140	0.0242
9	0.0334	0.2415	0.0337		0.0000	0.0118
10	0.0107	0.1381	0.0143		0.0107	0.0131
11	0.0368	0.1183	0.0258		0.4578	0.0058
12	0.0296		0.0306		0.5486	0.0188
13	0.0926		0.0028			
14	0.0127		0.0000			
15	0.0226		0.0000			
16	0.1116		0.0389			
17			0.0335			
18			0.0407			
19			0.0406			
20			0.0000			
21			0.0317			
22			0.0195			
23			0.0278			

STATISTIK								
MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0.0763	0.0269	0.0494	0.0998	0.0706		0.2267	0.0000	0.2267
0.0985	0.0084	0.0901	0.1511	0.1068	153.4594	0.3480	0.0000	0.3480
0.1110	0.0192	0.0918	0.1366	0.0966	123.1268	0.2831	0.0000	0.2831
0.1498	0.0240	0.1258	0.2012	0.1423	134.3549	0.4523	0.0000	0.4523
0.1571	0.0261	0.1309	0.2093	0.1480	133.2374	0.4806	0.0141	0.4947
0.0738	0.0205	0.0533	0.1346	0.0952	182.2914	0.3140	0.0000	0.3140
0.0641	0.0334	0.0307	0.1002	0.0709	156.4207	0.2415	0.0000	0.2415
0.0374	0.0131	0.0243	0.0563	0.0398	150.7489	0.1274	0.0107	0.1381
0.1289	0.0368	0.0921	0.1888	0.1335	146.4337	0.4520	0.0058	0.4578
0.1569	0.0301	0.1268	0.2612	0.1847	166.4447	0.5298	0.0188	0.5486
0.0477	0.0477	0.0000	0.0635	0.0449	133.0333	0.0898	0.0028	0.0926
0.0063	0.0063	0.0000	0.0090	0.0063	141.4214	0.0127	0.0000	0.0127
0.0113	0.0113	0.0000	0.0160	0.0113	141.4214	0.0226	0.0000	0.0226
0.0752	0.0752	0.0000	0.0514	0.0364	68.3677	0.0727	0.0389	0.1116
0.0335	0.0335						0.0335	0.0335
0.0407	0.0407						0.0407	0.0407
0.0406	0.0406						0.0406	0.0406
0.0000	0.0000						0.0000	0.0000
0.0317	0.0317						0.0317	0.0317
0.0195	0.0195						0.0195	0.0195
0.0278	0.0278						0.0278	0.0278

Tab. 61: DL 4: OSI420-Konzentrationen der Wochenproben im Vergleich, Teil 2

DL 4 Wochenproben OSI420 in µg/ml							STATISTIK								
Woche	Patient 22	Patient 23	Patient 24	Patient 27	Patient 28	Patient 29	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
24			0.0345				0.0345	0.0345						0.0345	0.0345
25			0.0000				0.0000	0.0000						0.0000	0.0000
26			0.0000				0.0000	0.0000						0.0000	0.0000
27			0.0000				0.0000	0.0000						0.0000	0.0000
28			0.0000				0.0000	0.0000						0.0000	0.0000
29			0.0000				0.0000	0.0000						0.0000	0.0000
30			0.0000				0.0000	0.0000						0.0000	0.0000
31			0.0000				0.0000	0.0000						0.0000	0.0000
32			0.0000				0.0000	0.0000						0.0000	0.0000
33			0.0305				0.0305	0.0305						0.0305	0.0305
34			0.0000				0.0000	0.0000						0.0000	0.0000
35			0.0000				0.0000	0.0000						0.0000	0.0000
36			0.1174				0.1174	0.1174						0.1174	0.1174
37			0.0180				0.0180	0.0180						0.0180	0.0180
38			0.0296				0.0296	0.0296						0.0296	0.0296
39			0.0082				0.0082	0.0082						0.0082	0.0082
40			0.0134				0.0134	0.0134						0.0134	0.0134
41			0.0130				0.0130	0.0130						0.0130	0.0130
42			0.0144				0.0144	0.0144						0.0144	0.0144
43			0.0234				0.0234	0.0234						0.0234	0.0234
44			0.0178				0.0178	0.0178						0.0178	0.0178

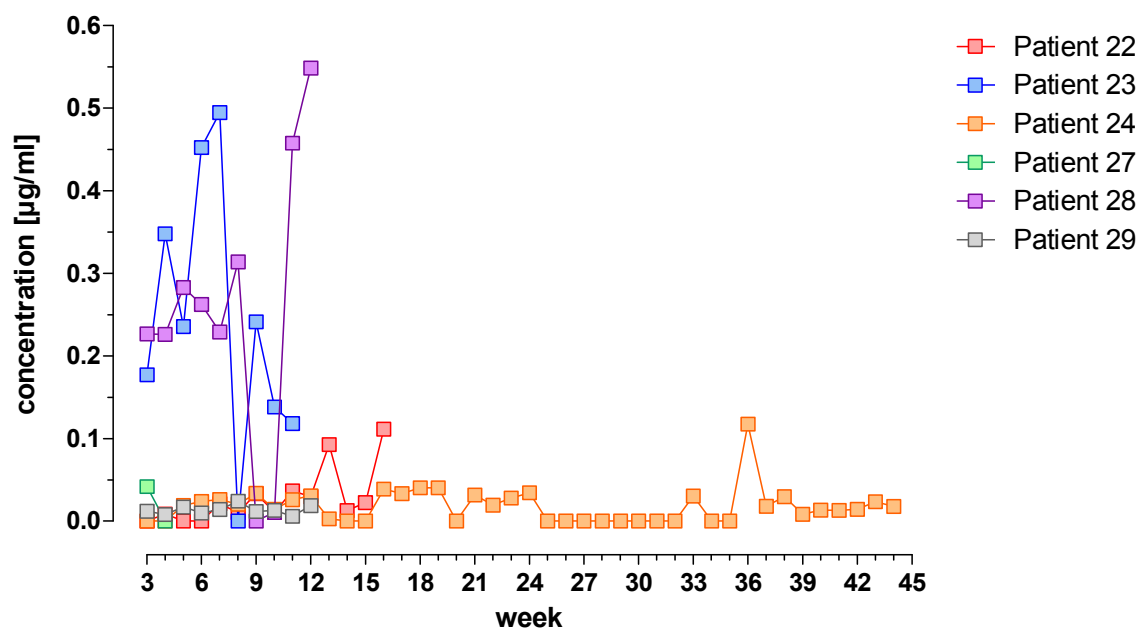


Abb. 73: DL 4: Vergleich der OSI420-Konzentrationen aller Patienten, Wochenproben

Tab. 62: DL 4: Konzentrationssummen der Wochenproben im Vergleich, Teil 1

DL 4 Wochenproben Summe Erlotinib + OSI420 in µg/ml						
Woche	Patient 22	Patient 23	Patient 24	Patient 27	Patient 28	Patient 29
3	0.0236	1.4300	0.0000	0.9053	2.0271	0.3163
4	0.0570	2.0749	0.0000	0.0000	2.5234	0.1281
5	0.0902	1.5876	0.0564		2.9467	0.1080
6	0.0315	2.9216	0.0707		2.3820	0.1941
7	0.1925	3.3577	0.0749		2.1519	0.1249
8	0.1257	0.0000	0.0903		2.1047	0.1953
9	0.1687	1.7324	0.0562		0.0046	0.1793
10	0.1461	1.1541	0.0679		0.0107	0.1907
11	0.1410	1.2915	0.0617		3.1205	0.1645
12	0.3954		0.0628		3.9663	0.0188
13	1.3869		0.0187			
14	0.2537		0.0000			
15	0.1984		0.0246			
16	1.2760		0.0728			
17			0.0821			
18			0.1711			
19			0.0406			
20			0.0818			
21			0.0870			
22			0.1230			
23			0.1837			

STATISTIK								
MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0.7837	0.6108	0.1729	0.8233	0.5821		2.0271	0.0000	2.0271
0.7972	0.0926	0.7047	1.1729	0.8294	147.1250	2.5234	0.0000	2.5234
0.9578	0.1080	0.8498	1.2884	0.9110	134.5156	2.8902	0.0564	2.9467
1.1200	0.1941	0.9259	1.4126	0.9988	126.1247	2.8901	0.0315	2.9216
1.1804	0.1925	0.9879	1.4997	1.0605	127.0537	3.2827	0.0749	3.3577
0.5032	0.1257	0.3775	0.8980	0.6350	178.4671	2.1047	0.0000	2.1047
0.4282	0.1687	0.2596	0.7328	0.5182	171.1221	1.7277	0.0046	1.7324
0.3139	0.1461	0.1678	0.4748	0.3357	151.2676	1.1434	0.0107	1.1541
0.9558	0.1645	0.7913	1.3123	0.9279	137.2871	3.0588	0.0617	3.1205
1.1108	0.2291	0.8817	1.9111	1.3513	172.0406	3.9475	0.0188	3.9663
0.7028	0.7028	0.0000	0.9675	0.6841	137.6532	1.3682	0.0187	1.3869
0.1268	0.1268	0.0000	0.1794	0.1268	141.4214	0.2537	0.0000	0.2537
0.1115	0.1115	0.0000	0.1229	0.0869	110.2014	0.1738	0.0246	0.1984
0.6744	0.6744	0.0000	0.8508	0.6016	126.1644	1.2032	0.0728	1.2760
0.0821	0.0821						0.0821	0.0821
0.1711	0.1711						0.1711	0.1711
0.0406	0.0406						0.0406	0.0406
0.0818	0.0818						0.0818	0.0818
0.0870	0.0870						0.0870	0.0870
0.1230	0.1230						0.1230	0.1230
0.1837	0.1837						0.1837	0.1837

Tab. 63: DL 4: Konzentrationssummen der Wochenproben im Vergleich, Teil 2

DL 4 Wochenproben Summe Erlotinib + OSI420 in µg/ml						
Woche	Patient 22	Patient 23	Patient 24	Patient 27	Patient 28	Patient 29
24			0.1122			
25			0.0388			
26			0.0278			
27			0.0288			
28			0.0646			
29			0.0271			
30			0.0157			
31			0.0983			
32			0.0517			
33			0.1162			
34			0.1618			
35			0.0138			
36			0.2575			
37			0.0917			
38			0.0678			
39			0.0488			
40			0.0223			
41			0.0280			
42			0.0377			
43			0.1157			
44			0.0344			

STATISTIK								
MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0.1122	0.1122						0.1122	0.1122
0.0388	0.0388						0.0388	0.0388
0.0278	0.0278						0.0278	0.0278
0.0288	0.0288						0.0288	0.0288
0.0646	0.0646						0.0646	0.0646
0.0271	0.0271						0.0271	0.0271
0.0157	0.0157						0.0157	0.0157
0.0983	0.0983						0.0983	0.0983
0.0517	0.0517						0.0517	0.0517
0.1162	0.1162						0.1162	0.1162
0.1618	0.1618						0.1618	0.1618
0.0138	0.0138						0.0138	0.0138
0.2575	0.2575						0.2575	0.2575
0.0917	0.0917						0.0917	0.0917
0.0678	0.0678						0.0678	0.0678
0.0488	0.0488						0.0488	0.0488
0.0223	0.0223						0.0223	0.0223
0.0280	0.0280						0.0280	0.0280
0.0377	0.0377						0.0377	0.0377
0.1157	0.1157						0.1157	0.1157
0.0344	0.0344						0.0344	0.0344

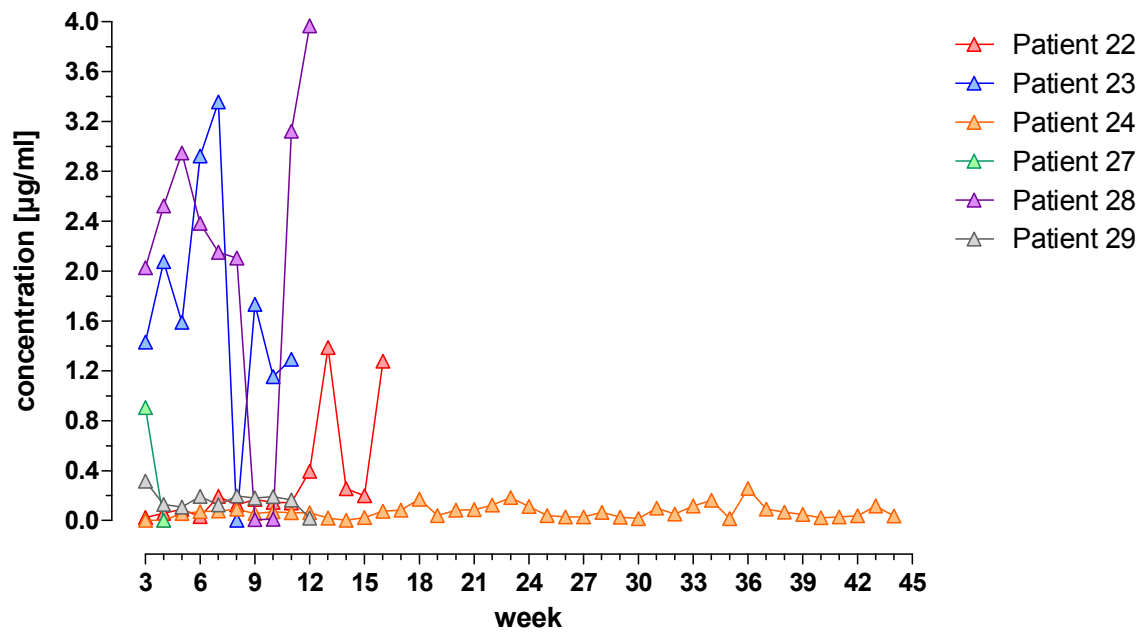


Abb. 74: DL 4: Vergleich der Konzentrationssummen aller Patienten, Wochenproben

Tab. 64: DL 7: Erlotinib-Konzentrationen von Tag 1 bis 8 im Vergleich

DL 7 T1-8 Erlotinib in µg/ml				STATISTIK								
Zeit [h]	Patient 30	Patient 31	Patient 32	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		0.0000	0.0000	0.0000
1	0.0982	0.0000	0.2388	0.1123	0.0982	0.0141	0.1200	0.0849	106.8525	0.2388	0.0000	0.2388
2	0.2277	0.3525	0.5389	0.3730	0.3525	0.0205	0.1566	0.1107	41.9862	0.3112	0.2277	0.5389
3	0.2488	0.5709	0.6072	0.4756	0.5709	-0.0953	0.1973	0.1395	41.4793	0.3584	0.2488	0.6072
4	0.2559	0.6444	0.6782	0.5261	0.6444	-0.1183	0.2347	0.1659	44.6028	0.4223	0.2559	0.6782
5	0.2871	0.5757	0.7128	0.5252	0.5757	-0.0505	0.2173	0.1536	41.3713	0.4257	0.2871	0.7128
6	0.3675	0.5493	0.6612	0.5260	0.5493	-0.0233	0.1482	0.1048	28.1808	0.2937	0.3675	0.6612
8	0.2833	0.4681	0.5821	0.4445	0.4681	-0.0236	0.1508	0.1066	33.9204	0.2988	0.2833	0.5821
24	0.2262	0.2054	0.2616	0.2311	0.2262	0.0049	0.0284	0.0201	12.3061	0.0562	0.2054	0.2616
28	1.3889	0.1855	1.2876	0.9540	1.2876	-0.3336	0.6675	0.4720	69.9654	1.2034	0.1855	1.3889
48	0.7046	0.8172	0.6096	0.7105	0.7046	0.0059	0.1039	0.0735	14.6263	0.2076	0.6096	0.8172
52	0.9164	1.3214	2.0681	1.4353	1.3214	0.1139	0.5843	0.4131	40.7059	1.1517	0.9164	2.0681
72	0.6008	0.7744	0.5382	0.6378	0.6008	0.0370	0.1224	0.0865	19.1847	0.2362	0.5382	0.7744
76	1.3902	1.5093	1.1130	1.3375	1.3902	-0.0527	0.2033	0.1438	15.2026	0.3963	1.1130	1.5093
96	0.7172	0.5228	0.2373	0.4924	0.5228	-0.0303	0.2414	0.1707	49.0269	0.4800	0.2373	0.7172
100	1.6633	1.1237	0.4991	1.0954	1.1237	-0.0283	0.5827	0.4120	53.1935	1.1643	0.4991	1.6633
120	1.0012	0.5522	0.4179	0.6571	0.5522	0.1049	0.3055	0.2160	46.4900	0.5833	0.4179	1.0012
124	0.8248	0.6611	0.7561	0.7473	0.7561	-0.0087	0.0822	0.0581	10.9990	0.1637	0.6611	0.8248
144	0.3087	1.1013	0.2572	0.5557	0.3087	0.2470	0.4732	0.3346	85.1469	0.8441	0.2572	1.1013
148	1.2735	1.5844	0.9840	1.2806	1.2735	0.0072	0.3003	0.2123	23.4468	0.6004	0.9840	1.5844
168	0.7000	1.2264	0.2917	0.7393	0.7000	0.0394	0.4686	0.3313	63.3788	0.9347	0.2917	1.2264
172	1.9781	1.5451	1.3219	1.6150	1.5451	0.0699	0.3337	0.2359	20.6595	0.6562	1.3219	1.9781

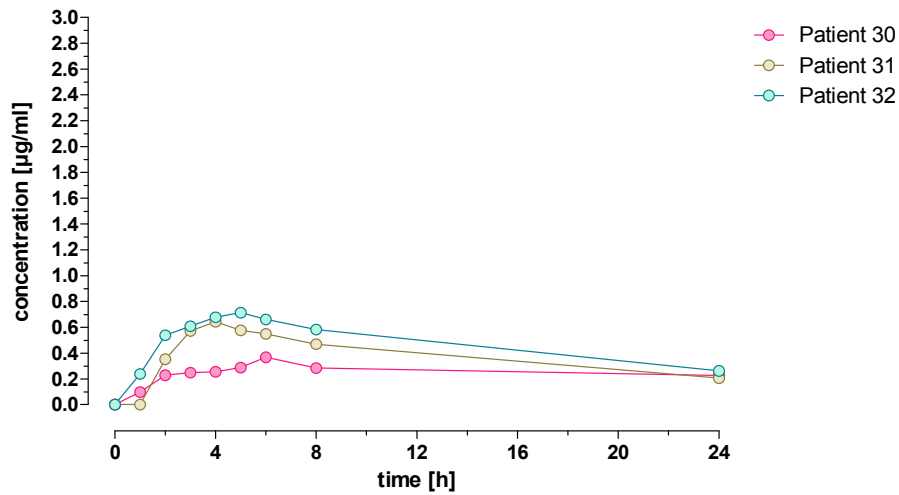


Abb. 75: DL 7: Vergleich der Erlotinib-Konzentrationen aller Patienten, Tag 1

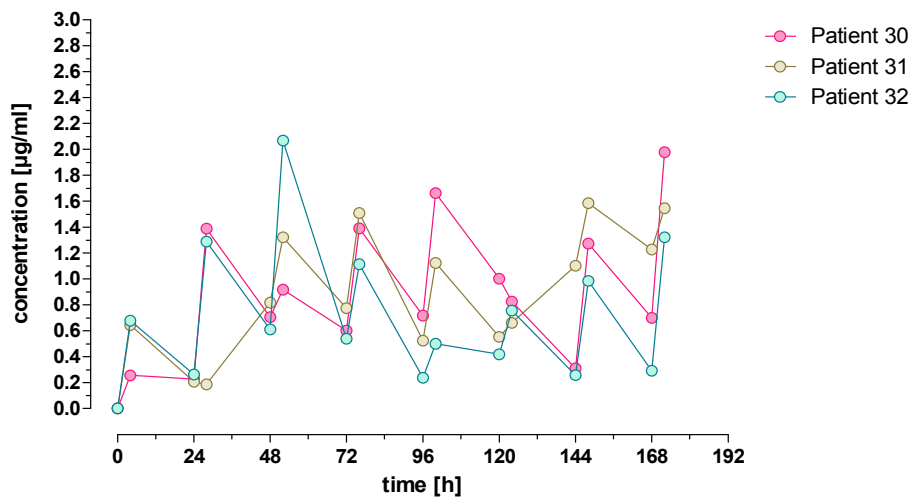


Abb. 76: DL 7: Vergleich der Erlotinib-Konzentrationen aller Patienten, Tag 1 - 8

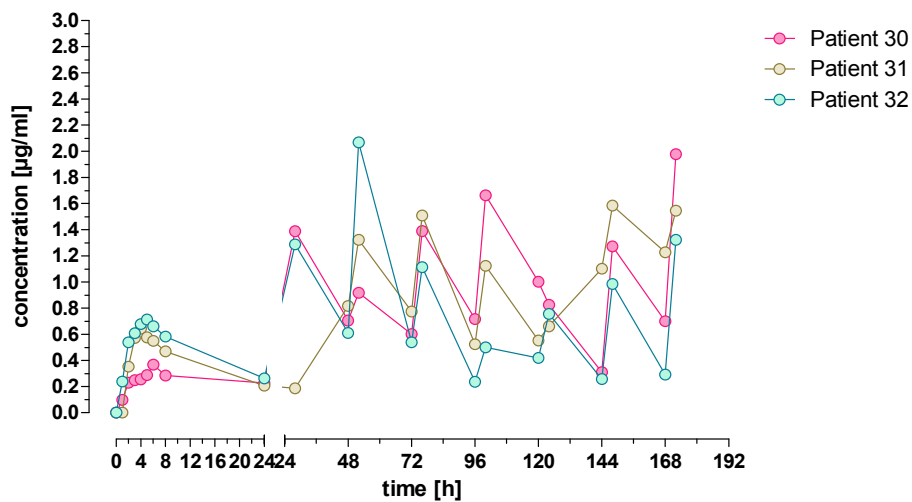


Abb. 77: DL 7: Vergleich der Erlotinib-Konzentrationen aller Patienten im Detail

Tab. 65: DL 7: OSI420-Konzentrationen von Tag 1 bis 8 im Vergleich

DL 7 T1-8 OSI420 in µg/ml				STATISTIK								
Zeit [h]	Patient 30	Patient 31	Patient 32	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		0.0000	0.0000	0.0000
1	0.0056	0.0000	0.0026	0.0027	0.0026	0.0001	0.0028	0.0020	102.1083	0.0056	0.0000	0.0056
2	0.0134	0.0071	0.0131	0.0112	0.0131	-0.0019	0.0035	0.0025	31.4604	0.0063	0.0071	0.0134
3	0.0091	0.0150	0.0229	0.0156	0.0150	0.0007	0.0069	0.0049	44.1122	0.0138	0.0091	0.0229
4	0.0129	0.0232	0.0286	0.0216	0.0232	-0.0017	0.0079	0.0056	36.8145	0.0156	0.0129	0.0286
5	0.0154	0.0241	0.0285	0.0227	0.0241	-0.0014	0.0066	0.0047	29.3117	0.0130	0.0154	0.0285
6	0.0215	0.0332	0.0340	0.0296	0.0332	-0.0036	0.0070	0.0049	23.5363	0.0124	0.0215	0.0340
8	0.0183	0.0238	0.0262	0.0228	0.0238	-0.0010	0.0041	0.0029	17.9653	0.0080	0.0183	0.0262
24	0.0106	0.0083	0.0079	0.0089	0.0083	0.0007	0.0015	0.0010	16.5220	0.0027	0.0079	0.0106
28	0.1112	0.0099	0.0695	0.0635	0.0695	-0.0060	0.0510	0.0360	80.1954	0.1014	0.0099	0.1112
48	0.0671	0.0603	0.0212	0.0495	0.0603	-0.0108	0.0248	0.0175	50.0068	0.0459	0.0212	0.0671
52	0.0814	0.0780	0.1146	0.0913	0.0814	0.0099	0.0202	0.0143	22.1491	0.0367	0.0780	0.1146
72	0.0462	0.0530	0.0212	0.0401	0.0462	-0.0060	0.0167	0.0118	41.6166	0.0317	0.0212	0.0530
76	0.1033	0.1137	0.0732	0.0967	0.1033	-0.0066	0.0210	0.0149	21.7531	0.0405	0.0732	0.1137
96	0.0686	0.0380	0.0103	0.0390	0.0380	0.0009	0.0291	0.0206	74.7128	0.0582	0.0103	0.0686
100	0.1334	0.0537	0.0269	0.0713	0.0537	0.0177	0.0554	0.0392	77.6500	0.1064	0.0269	0.1334
120	0.1147	0.0378	0.0172	0.0566	0.0378	0.0188	0.0514	0.0363	90.8848	0.0975	0.0172	0.1147
124	0.0867	0.0312	0.0409	0.0529	0.0409	0.0120	0.0296	0.0210	56.0247	0.0555	0.0312	0.0867
144	0.0266	0.0626	0.0183	0.0358	0.0266	0.0092	0.0235	0.0166	65.7385	0.0443	0.0183	0.0626
148	0.0807	0.0693	0.0462	0.0654	0.0693	-0.0039	0.0176	0.0124	26.8921	0.0345	0.0462	0.0807
168	0.0725	0.0711	0.0087	0.0508	0.0711	-0.0203	0.0364	0.0258	71.7960	0.0638	0.0087	0.0725
172	0.2127	0.0783	0.0743	0.1218	0.0783	0.0435	0.0787	0.0557	64.6706	0.1383	0.0743	0.2127

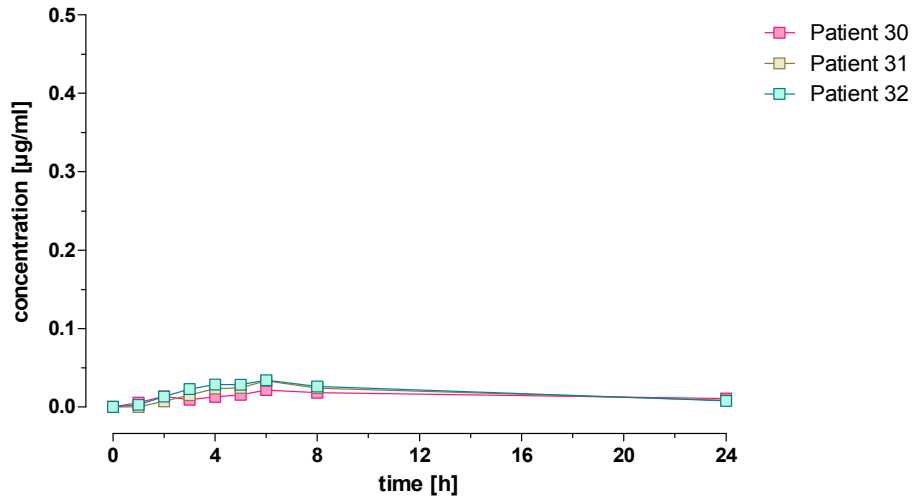


Abb. 78: DL 7: Vergleich der OSI420-Konzentrationen aller Patienten, Tag 1

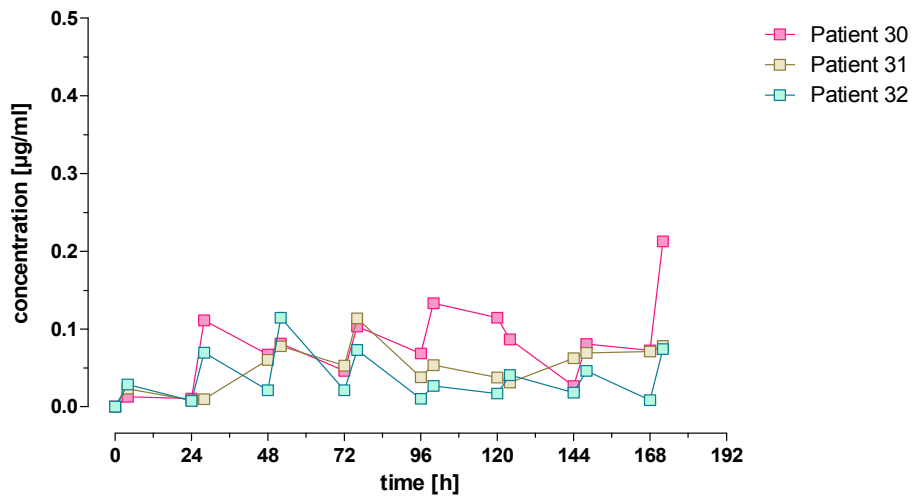


Abb. 79: DL 7: Vergleich der OSI420-Konzentrationen aller Patienten, Tag 1 - 8

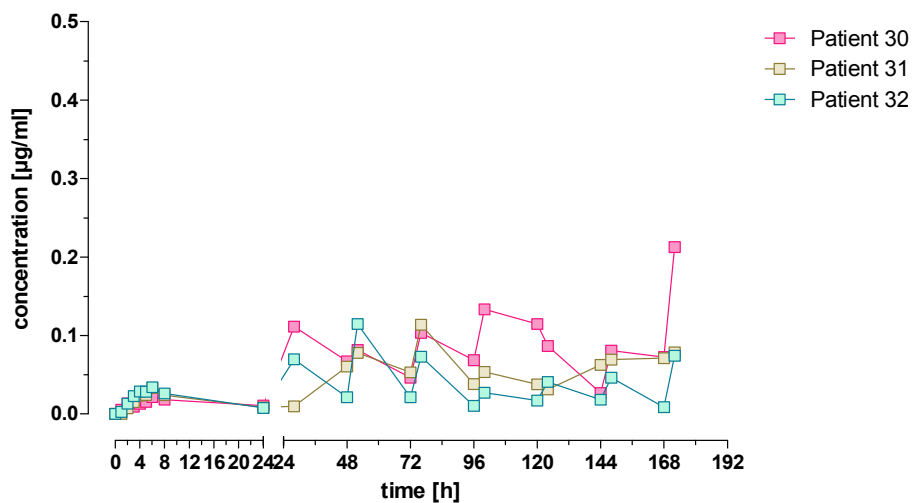


Abb. 80: DL 7: Vergleich der OSI420-Konzentrationen aller Patienten im Detail

Tab. 66: DL 7: Konzentrationssummen von Tag 1 bis 8 im Vergleich

DL 7 T1-8 Summe Erlotinib + OSI420 in µg/ml				STATISTIK								
Zeit [h]	Patient 30	Patient 31	Patient 32	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		0.0000	0.0000	0.0000
1	0.1038	0.0000	0.2414	0.1151	0.1038	0.0113	0.1211	0.0856	105.2480	0.2414	0.0000	0.2414
2	0.2411	0.3597	0.5520	0.3842	0.3597	0.0246	0.1569	0.1109	40.8314	0.3109	0.2411	0.5520
3	0.2579	0.5859	0.6301	0.4913	0.5859	-0.0946	0.2033	0.1438	41.3872	0.3722	0.2579	0.6301
4	0.2688	0.6676	0.7067	0.5477	0.6676	-0.1199	0.2423	0.1714	44.2449	0.4379	0.2688	0.7067
5	0.3025	0.5998	0.7413	0.5479	0.5998	-0.0519	0.2239	0.1583	40.8726	0.4387	0.3025	0.7413
6	0.3890	0.5825	0.6951	0.5556	0.5825	-0.0269	0.1548	0.1095	27.8701	0.3061	0.3890	0.6951
8	0.3016	0.4919	0.6083	0.4673	0.4919	-0.0247	0.1549	0.1095	33.1403	0.3068	0.3016	0.6083
24	0.2368	0.2137	0.2695	0.2400	0.2368	0.0032	0.0281	0.0198	11.6963	0.0559	0.2137	0.2695
28	1.5002	0.1953	1.3571	1.0175	1.3571	-0.3396	0.7156	0.5060	70.3288	1.3048	0.1953	1.5002
48	0.7717	0.8775	0.6308	0.7600	0.7717	-0.0117	0.1238	0.0875	16.2850	0.2467	0.6308	0.8775
52	0.9979	1.3993	2.1828	1.5266	1.3993	0.1273	0.6026	0.4261	39.4734	1.1849	0.9979	2.1828
72	0.6469	0.8273	0.5594	0.6779	0.6469	0.0310	0.1366	0.0966	20.1499	0.2679	0.5594	0.8273
76	1.4936	1.6230	1.1862	1.4343	1.4936	-0.0593	0.2244	0.1586	15.6429	0.4368	1.1862	1.6230
96	0.7858	0.5608	0.2476	0.5314	0.5608	-0.0294	0.2703	0.1911	50.8648	0.5382	0.2476	0.7858
100	1.7967	1.1773	0.5260	1.1667	1.1773	-0.0106	0.6354	0.4493	54.4652	1.2707	0.5260	1.7967
120	1.1159	0.5900	0.4351	0.7137	0.5900	0.1237	0.3569	0.2524	50.0070	0.6809	0.4351	1.1159
124	0.9115	0.6923	0.7969	0.8002	0.7969	0.0033	0.1096	0.0775	13.7002	0.2192	0.6923	0.9115
144	0.3353	1.1639	0.2755	0.5915	0.3353	0.2562	0.4966	0.3511	83.9432	0.8884	0.2755	1.1639
148	1.3542	1.6537	1.0302	1.3460	1.3542	-0.0081	0.3119	0.2205	23.1686	0.6236	1.0302	1.6537
168	0.7725	1.2974	0.3004	0.7901	0.7725	0.0176	0.4988	0.3527	63.1268	0.9971	0.3004	1.2974
172	2.1907	1.6234	1.3962	1.7368	1.6234	0.1134	0.4092	0.2894	23.5630	0.7946	1.3962	2.1907

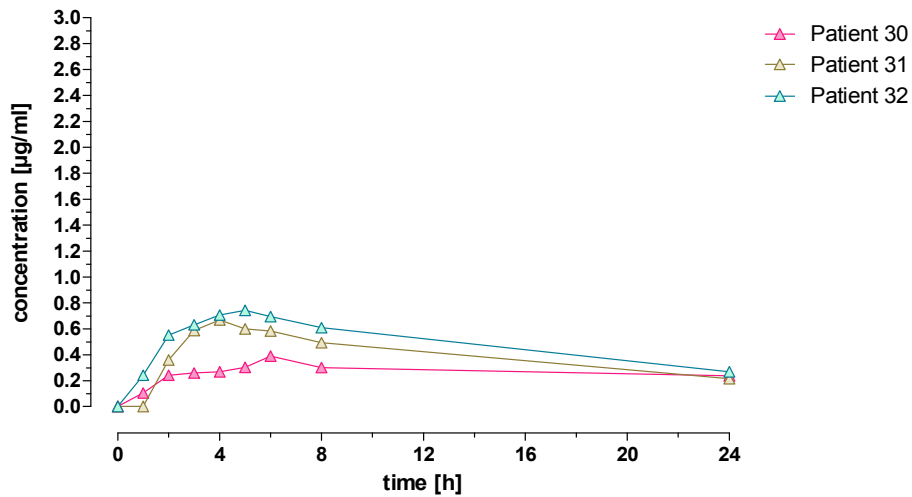


Abb. 81: DL 7: Vergleich der Konzentrationssummen aller Patienten, Tag 1

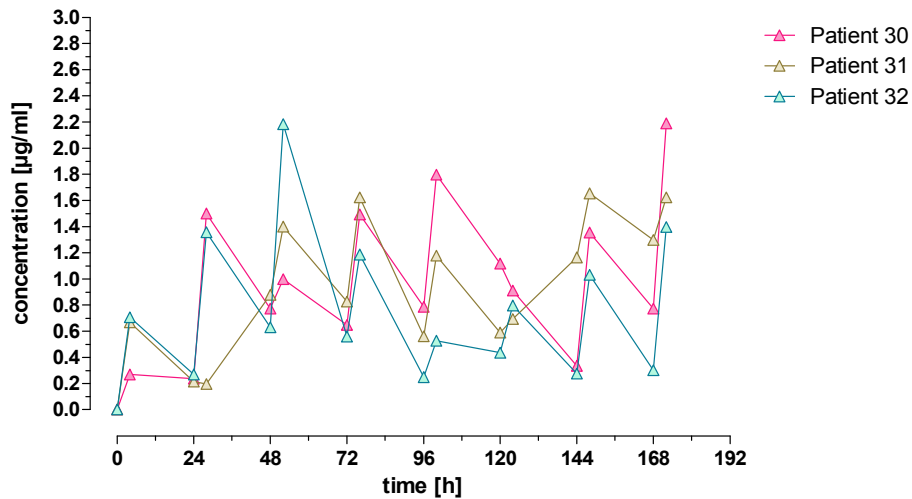


Abb. 82: DL 7: Vergleich der Konzentrationssummen aller Patienten, Tag 1 - 8

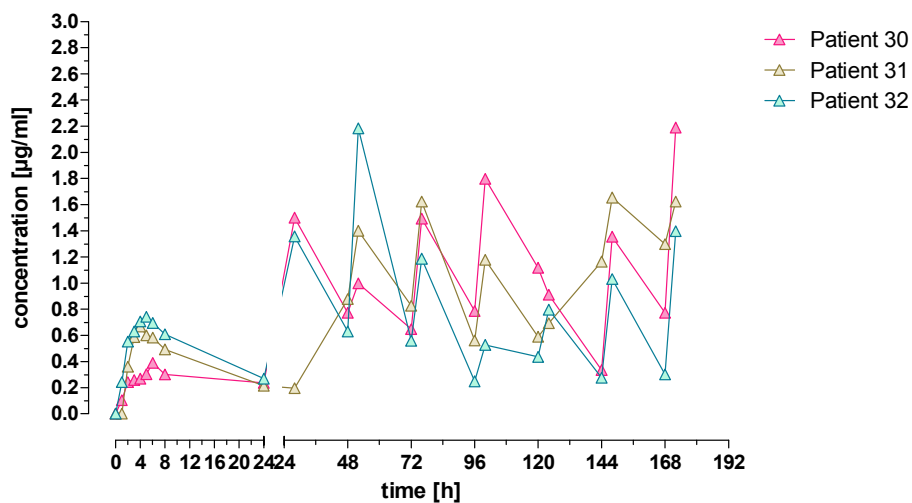


Abb. 83: DL 7: Vergleich der Konzentrationssummen aller Patienten im Detail

Tab. 67: DL 4: Vergleich der AUCs von Erlotinib und OSI420 aller Patienten, Tag 1

DL 4 T1 0-24h Erlotinib + OSI420						
Parameter	Patient 22	Patient 23	Patient 24	Patient 27	Patient 28	Patient 29
AUC _{Erlotinib}	5.4953	13.2753	2.0587	12.7783	35.7348	10.7520
AUC _{OSI420}	0.6270	1.0486	0.8997	0.4442	2.6593	0.5267
AUC _{Erlotinib+OSI420}	6.1223	14.3239	2.9584	13.2225	38.3941	11.2786

Tab. 68: DL 4: Vergleich der statistischen Parameter der AUCs, Tag 1

STATISTIK									
Parameter	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
AUC _{Erlotinib}	13.3491	11.7652	1.5839	11.8098	8.3508	88.4687	33.6761	2.0587	35.7348
AUC _{OSI420}	1.0343	0.7634	0.2709	0.8283	0.5857	80.0907	2.2151	0.4442	2.6593
AUC _{Erlotinib+OSI420}	14.3833	12.2506	2.1328	12.5402	8.8672	87.1857	35.4357	2.9584	38.3941

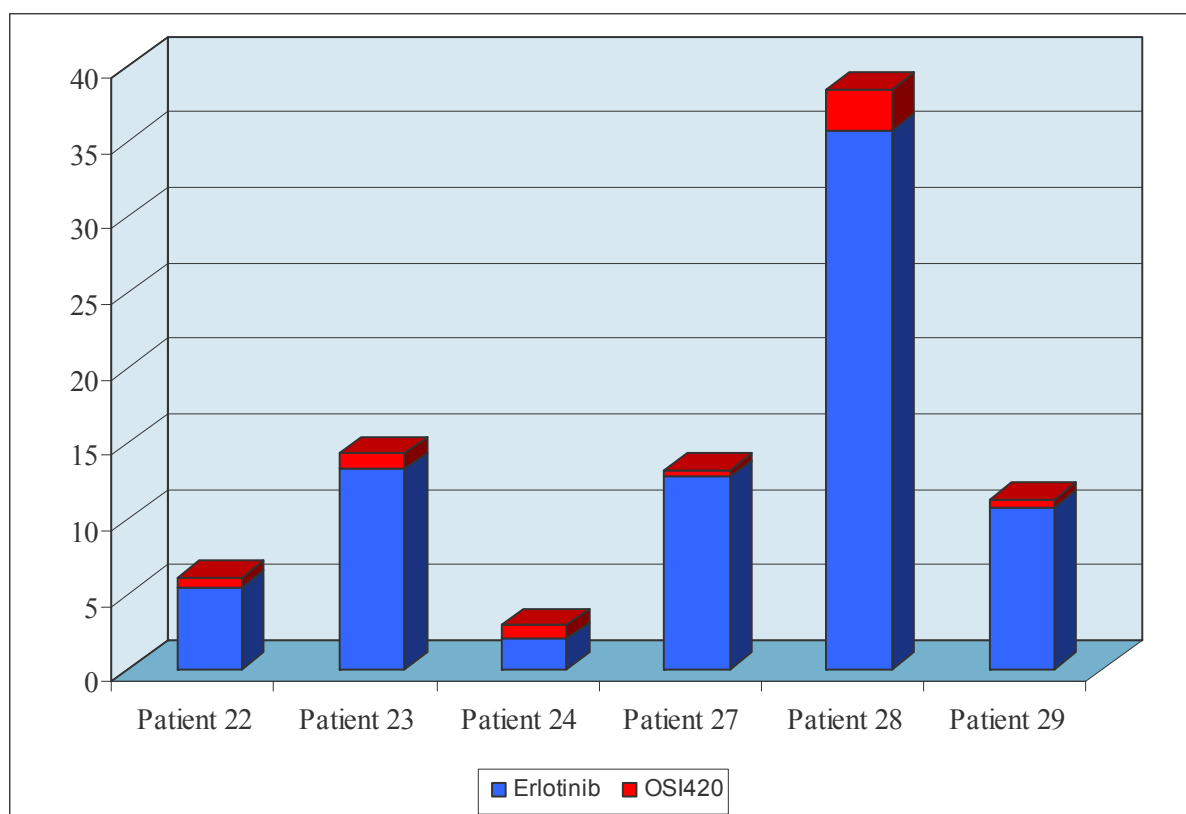


Abb. 84: DL 4: Vergleich der AUCs von Erlotinib und OSI420 aller Patienten, Tag 1

Tab. 69: DL 4: Vergleich der AUCs von Erlotinib und OSI420 aller Patienten, Tag 1 - 8

DL 4 T1-8 Erlotinib + OSI420						
Parameter	Patient 22	Patient 23	Patient 24	Patient 27	Patient 28	Patient 29
AUC _{Erlotinib}	50.3435	178.2150	18.3961	175.2094	321.9471	73.1616
AUC _{OSI420}	5.1732	28.8343	7.1074	7.5734	40.3458	3.4400
AUC _{Erlotinib+OSI420}	55.5167	207.0493	25.5035	182.7828	362.2929	76.6016

Tab. 70: DL 4: Vergleich der statistischen Parameter der AUCs, Tag 1 - 8

STATISTIK									
Parameter	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
AUC _{Erlotinib}	136.212	124.186	12.027	112.260	79.380	82.416	303.551	18.396	321.947
AUC _{OSI420}	15.412	7.340	8.072	15.365	10.865	99.693	36.906	3.440	40.346
AUC _{Erlotinib+OSI420}	151.624	129.692	21.932	125.854	88.992	83.003	336.789	25.504	362.293

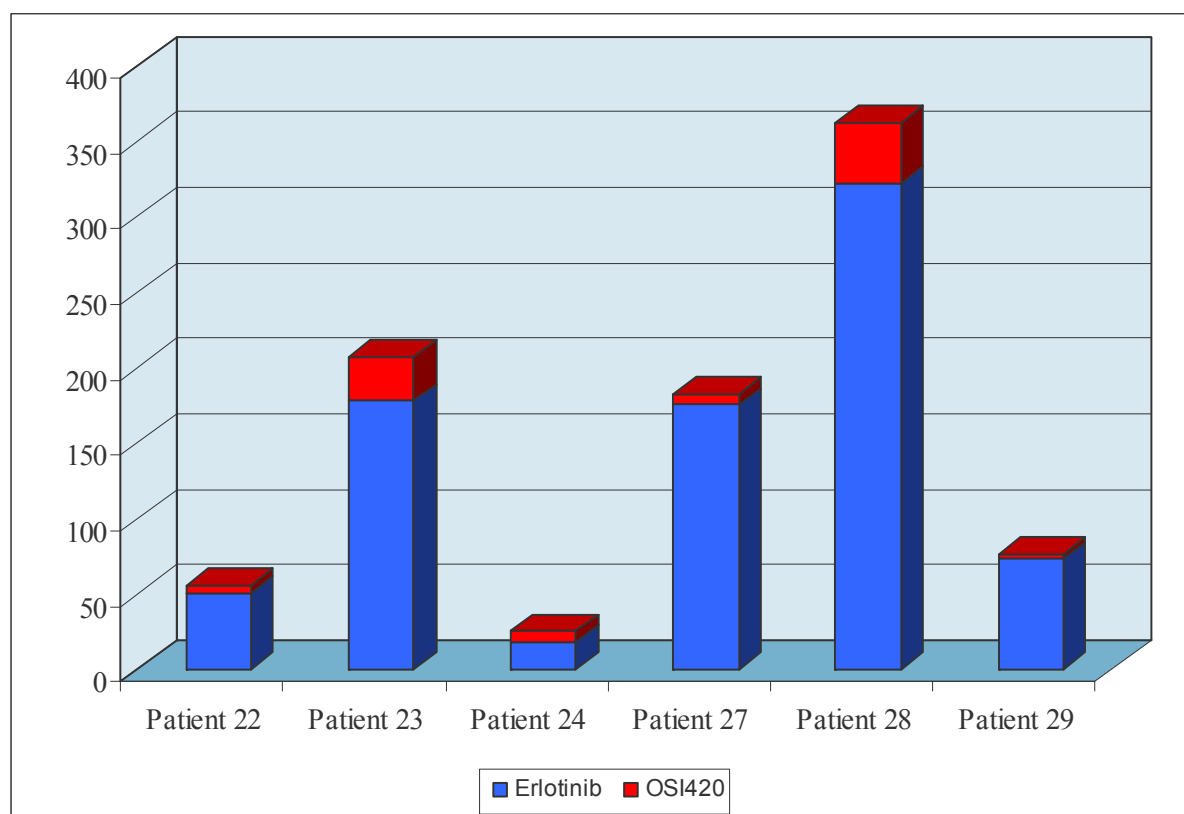


Abb. 85: DL 4: Vergleich der AUCs von Erlotinib und OSI420 aller Patienten, Tag 1 - 8

Tab. 71: DL 7: Vergleich der AUCs von Erlotinib und OSI420 aller Patienten, Tag 1

DL 7 T1 0-24h Erlotinib + OSI420			
Parameter	Patient 30	Patient 31	Patient 32
AUC _{Erlotinib}	6.0281	8.8240	11.0993
AUC _{OSI420}	0.3380	0.3994	0.4459
AUC _{Erlotinib+OSI420}	6.3661	9.2234	11.5453

Tab. 72: DL 7: Vergleich der statistischen Parameter der AUCs, Tag 1

STATISTIK									
Parameter	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
AUC _{Erlotinib}	8.6505	8.8240	-0.1735	2.5400	1.7961	29.3632	5.0712	6.0281	11.0993
AUC _{OSI420}	0.3944	0.3994	-0.0050	0.0541	0.0383	13.7213	0.1079	0.3380	0.4459
AUC _{Erlotinib+OSI420}	9.0449	9.2234	-0.1785	2.5942	1.8344	28.6813	5.1792	6.3661	11.5453

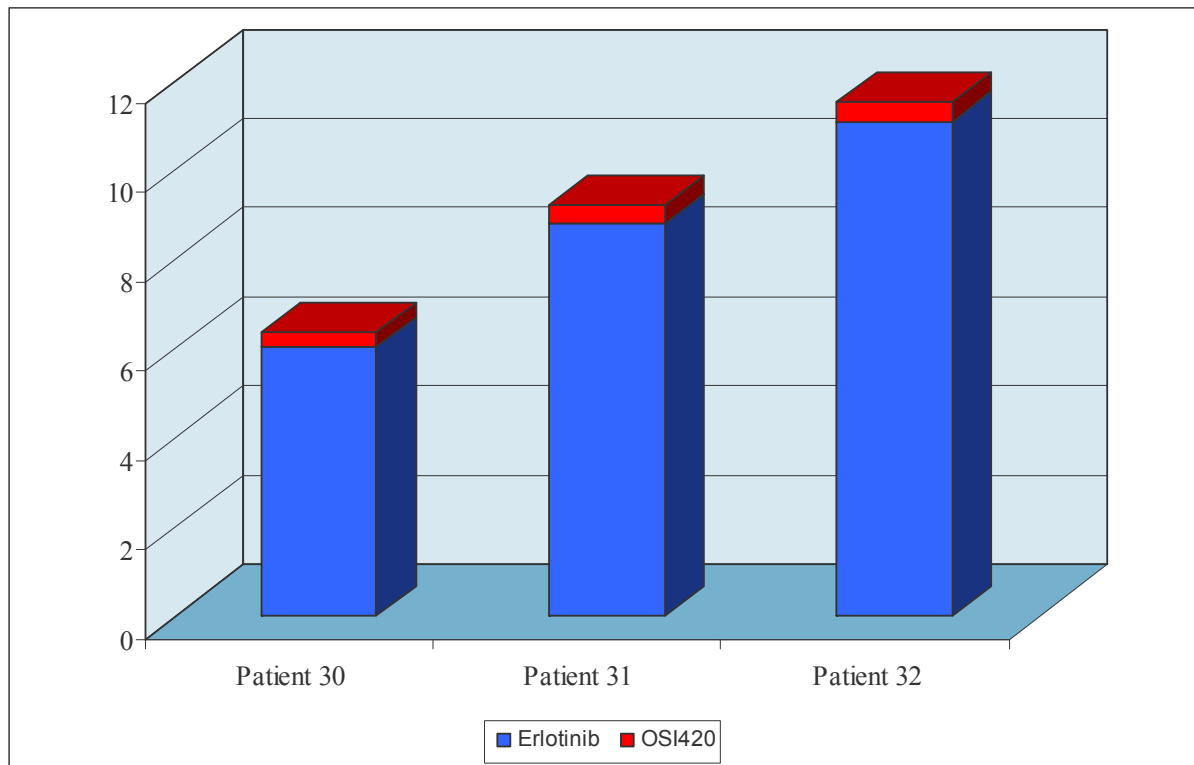


Abb. 86: DL 7: Vergleich der AUCs von Erlotinib und OSI420 aller Patienten, Tag 1

Tab. 73: DL 7: Vergleich der AUCs von Erlotinib und OSI420 aller Patienten, Tag 1 - 8

DL 7 T1-8 Erlotinib + OSI420			
Parameter	Patient 30	Patient 31	Patient 32
AUC _{Erlotinib}	148.3127	148.8794	122.9823
AUC _{OSI420}	12.6938	8.7135	6.2297
AUC _{Erlotinib+OSI420}	161.0066	157.5928	129.2120

Tab. 74: DL 7: Vergleich der statistischen Parameter der AUCs, Tag 1 - 8

STATISTIK									
Parameter	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
AUC _{Erlotinib}	140.058	148.313	-8.255	14.791	10.459	10.560	25.897	122.982	148.879
AUC _{OSI420}	9.212	8.714	0.499	3.261	2.306	35.396	6.464	6.230	12.694
AUC _{Erlotinib+OSI420}	149.270	157.593	-8.322	17.455	12.342	11.693	31.795	129.212	161.007

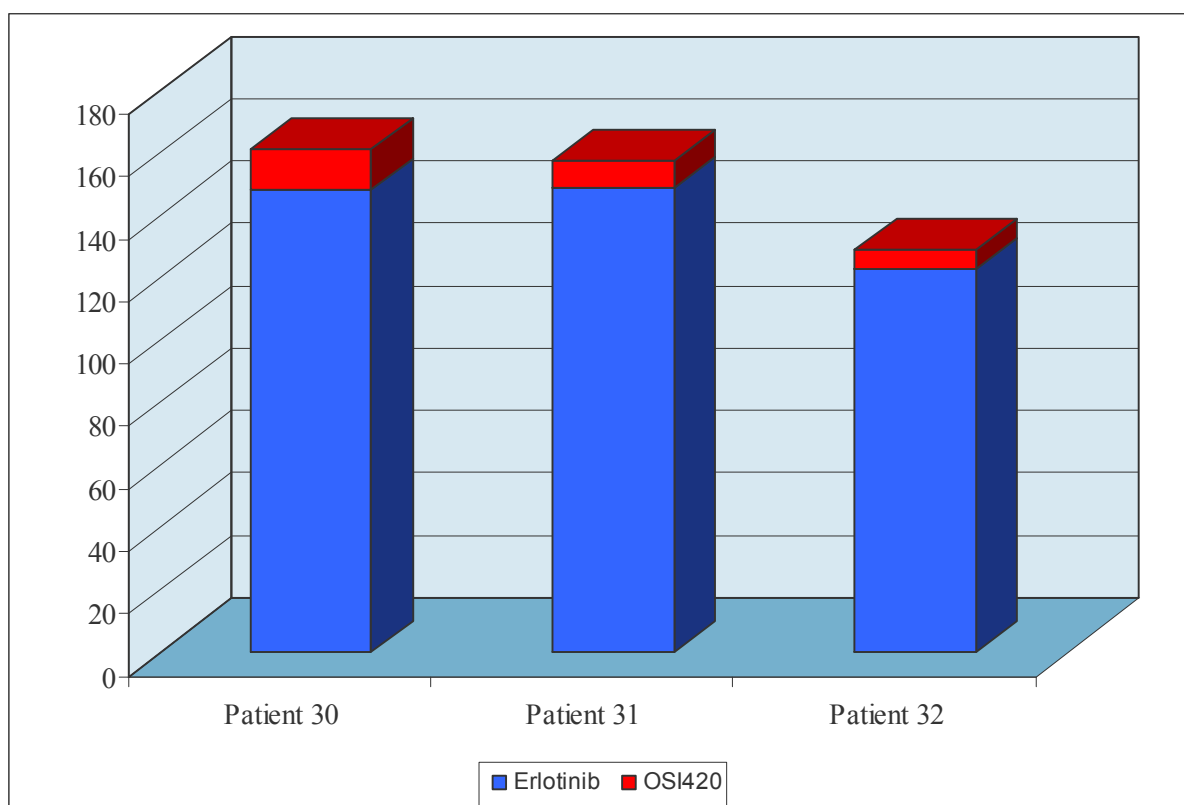


Abb. 87: DL 7: Vergleich der AUCs von Erlotinib und OSI420 aller Patienten, Tag 1 - 8

4.3 Pharmakokinetische Parameter

Tab. 75: DL 4: Pharmakokinetische Parameter von Erlotinib

NCA DL 4 Erlotinib T1 0-24h (weighting 1/(y*y))							
Parameter		Pat. 22	Pat. 23	Pat. 24	Pat. 27	Pat. 28	Pat. 29
Rsq		0.9969	0.9980	0.9840	0.9964	0.9977	0.9999
Corr XY		-0.9985	-0.9990	-0.9920	-0.9982	-0.9989	-0.9999
No_points_lambda_z		4.00	3.00	3.00	4.00	3.00	5.00
Lambda z	1/h	0.0864	0.0376	0.1236	0.0447	0.0249	0.0616
HL Lambda z	h	8.0203	18.4195	5.6062	15.5147	27.8317	11.2568
Tmax	h	2.00	8.00	4.00	2.00	6.00	2.00
Cmax	ug/ml	0.6994	0.7137	0.2146	0.8280	2.2289	0.8216
Tlast	h	24.00	24.00	8.00	24.00	24.00	24.00
Clast	ug/ml	0.0730	0.4046	0.1050	0.3161	1.2072	0.2043
AUClast	h*ug/ml	5.0257	13.1864	1.2147	12.4805	35.6113	10.3030
Vz F obs	l	197.0891	111.0117	391.8041	114.4532	47.7526	119.2261
Cl F obs	l/h	17.0333	4.1775	48.4425	5.1134	1.1893	7.3414
AUCINF_pred	h*ug/ml	5.8708	23.9622	2.0693	19.5550	84.2586	13.6219
AUMClast	h*h*ug/ml	45.7862	155.0099	4.8610	132.5322	428.8382	102.2322
MRTlast	h	9.1104	11.7553	4.0019	10.6192	12.0422	9.9226
MRTINF_pred	h	12.9194	29.2119	8.9932	23.5576	42.1285	17.3094

STATISTIK								
MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0.9955	0.9973	-0.0018	0.0058	0.0041	0.5781	0.0159	0.9840	0.9999
-0.9977	-0.9987	0.0009	0.0029	0.0020	-0.2897	0.0080	-0.9999	-0.9920
3.67	3.50	0.17	0.82	0.58	22.27	2.00	3.00	5.00
0.0631	0.0531	0.0100	0.0365	0.0258	57.7934	0.0987	0.0249	0.1236
14.4415	13.3858	1.0558	8.0711	5.7071	55.8879	22.2255	5.6062	27.8317
4.00	3.00	1.00	2.53	1.79	63.25	6.00	2.00	8.00
0.9177	0.7677	0.1500	0.6812	0.4817	74.2291	2.0143	0.2146	2.2289
21.33	24.00	-2.67	6.53	4.62	30.62	16.00	8.00	24.00
0.3851	0.2602	0.1248	0.4218	0.2982	109.5378	1.1342	0.0730	1.2072
12.9702	11.3917	1.5785	12.0110	8.4931	92.6046	34.3966	1.2147	35.6113
163.5561	116.8396	46.7165	121.4654	85.8890	74.2653	344.0516	47.7526	391.8041
13.8829	6.2274	7.6555	17.7725	12.5671	128.0172	47.2532	1.1893	48.4425
24.8896	16.5884	8.3012	30.2107	21.3622	121.3788	82.1893	2.0693	84.2586
144.8766	117.3822	27.4944	149.7538	105.8920	103.3665	423.9772	4.8610	428.8382
9.5753	10.2709	-0.6956	2.9437	2.0815	30.7430	8.0403	4.0019	12.0422
22.3534	20.4335	1.9198	12.1036	8.5585	54.1465	33.1353	8.9932	42.1285

Tab. 76: DL 4: Pharmakokinetische Parameter von OSI420

NCA DL 4 OSI420 T1 0-24h							
Parameter		Pat. 22	Pat. 23	Pat. 24	Pat. 27	Pat. 28	Pat. 29
Tmax	h	2.00	24.00	24.00	6.00	6.00	8.00
Cmax	ug/ml	0.0603	0.0541	0.0447	0.0297	0.1411	0.0283
AUClast	h*ug/ml	0.6270	1.0486	0.8997	0.4442	2.6593	0.5267

STATISTIK								
MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
11.67	7.00	4.67	9.75	6.89	83.57	22.00	2.00	24.00
0.0597	0.0494	0.0103	0.0419	0.0296	70.2048	0.1128	0.0283	0.1411
1.0343	0.7634	0.2709	0.8283	0.5857	80.0907	2.2151	0.4442	2.6593

Tab. 77: DL 7: Pharmakokinetische Parameter von Erlotinib

NCA DL 7 Erlotinib T1 0-24h (weighting 1/(y*y))					STATISTIK								
Parameter		Pat. 30	Pat. 31	Pat. 32	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
Rsq		1.0000	0.9990	0.9997	0.9996	0.9997	-0.0001	0.0005	0.0004	0.0523	0.0010	0.9990	1.0000
Corr_XY		-1.0000	-0.9995	-0.9998	-0.9998	-0.9998	0.0001	0.0003	0.0002	-0.0262	0.0005	-1.0000	-0.9995
No_points_lambda_z		3.00	4.00	3.00	3.33	3.00	0.33	0.58	0.41	17.32	1.00	3.00	4.00
Lambda_z	1/h	0.0141	0.0535	0.0507	0.0394	0.0507	-0.0113	0.0220	0.0156	55.8051	0.0394	0.0141	0.0535
HL_Lambda_z	h	49.2722	12.9672	13.6586	25.2993	13.6586	11.6408	20.7640	14.6824	82.0734	36.3050	12.9672	49.2722
Tmax	h	6.00	4.00	5.00	5.00	5.00	0.00	1.00	0.71	20.00	2.00	4.00	6.00
Cmax	ug/ml	0.3675	0.6444	0.7128	0.5749	0.6444	-0.0695	0.1829	0.1293	31.8077	0.3453	0.3675	0.7128
Tlast	h	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	24.00	24.00
Clast	ug/ml	0.2262	0.2054	0.2616	0.2311	0.2262	0.0049	0.0284	0.0201	12.3061	0.0562	0.2054	0.2616
AUClast	h*ug/ml	6.0062	8.7120	10.7593	8.4925	8.7120	-0.2195	2.3841	1.6858	28.0735	4.7531	6.0062	10.7593
Vz_F_obs	l	482.8107	223.5176	185.7236	297.3506	223.5176	73.8330	161.7210	114.3540	54.3873	297.0872	185.7236	482.8107
Cl_F_obs	l/h	6.7920	11.9479	9.4251	9.3884	9.4251	-0.0368	2.5781	1.8230	27.4608	5.1558	6.7920	11.9479
AUCINF_pred	h*ug/ml	22.0823	12.5516	15.9135	16.8491	15.9135	0.9356	4.8338	3.4180	28.6885	9.5307	12.5516	22.0823
AUMClast	h*h*ug/ml	73.0690	93.0715	115.8916	94.0107	93.0715	0.9392	21.4267	15.1510	22.7918	42.8226	73.0690	115.8916
MRTlast	h	12.1656	10.6831	10.7713	11.2067	10.7713	0.4354	0.8316	0.5880	7.4208	1.4825	10.6831	12.1656
MRTINF_pred	h	72.5315	20.4796	21.4382	38.1498	21.4382	16.7116	29.7793	21.0571	78.0589	52.0519	20.4796	72.5315

Tab. 78: DL 7: Pharmakokinetische Parameter von OSI420

NCA DL 7 OSI420 T1 0-24h					STATISTIK								
Parameter		Pat. 30	Pat. 31	Pat. 32	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
Tmax	h	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	6.00	6.00
Cmax	ug/ml	0.0215	0.0332	0.0340	0.0296	0.0332	-0.0036	0.0070	0.0049	23.5363	0.0124	0.0215	0.0340
AUClast	h*ug/ml	0.3380	0.3994	0.4459	0.3944	0.3994	-0.0050	0.0541	0.0383	13.7213	0.1079	0.3380	0.4459

5 DISKUSSION

In der vorliegenden Diplomarbeit wurden Plasmaproben von neun Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem und/oder metastasierendem Pankreaskarzinom untersucht. Die Patienten nehmen an einer klinischen Phase 1b-Studie teil, wobei sich sechs von ihnen in Dose Level 4 und drei in Dose Level 7 befinden. In beiden Fällen wird eine Kombination aus Erlotinib, Capecitabin und Bevacizumab verabreicht.

Durch die aus dem Plasma ermittelten Konzentrationen von Erlotinib und OSI420 konnte auf das Ausmaß der Bildung des Hauptmetaboliten geschlossen werden. Ziel der Therapie ist es, eine möglichst effektive Erlotinib-Konzentration im Blut zu erreichen, ohne dabei in den toxischen Bereich zu gelangen. Die Konzentration von OSI420 sollte nicht mehr als zehn Prozent der Arzneistoffmenge betragen.

Erlotinib ist ein zytostatisch beziehungsweise zytotoxisch wirksamer Hemmer der Tyrosinkinase des EGFR. Durch die perorale Verabreichung ergibt sich naturgemäß eine höhere Variabilität als bei intravenöser Gabe. Die Plasmakonzentrationen können durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden. Dazu zählen zum Beispiel der Zeitpunkt der Blutabnahme, die Art und Menge an zusätzlich verabreichten Medikamenten, das Stadium der Erkrankung und der Allgemeinzustand des Patienten. Eine weitere wesentliche Einflussgröße stellen die zum Teil erheblich von ihren Referenzbereichen abweichenden Blutparameter dar. Zudem können auch die Durchblutung der Magen-Darm-Schleimhaut und eine Medikamenteneinnahme, die mit oder ohne Nahrung erfolgt, ausschlaggebend für eine starke Streuung sein.

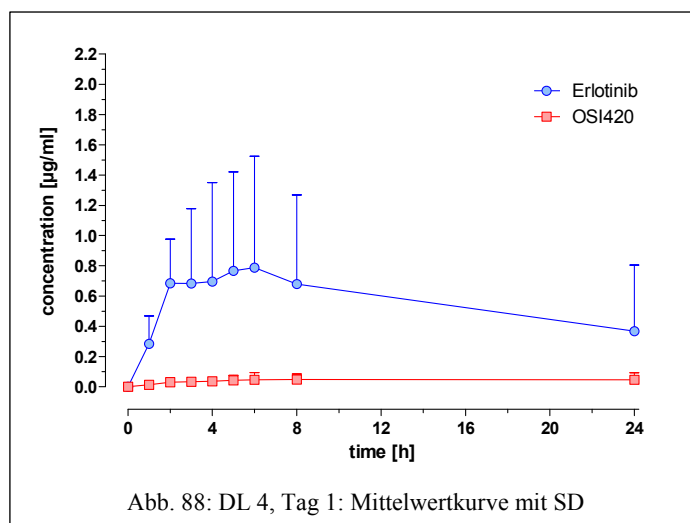
Dose Level 4

Tab. 79: DL 4: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich

DL 4						
			Erlotinib		OSI420	
	Parameter	Einheit	MW	SD	MW	SD
Tag 1	$t_{\max}$	h	4.00	2.53	11.67	9.75
	$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	0.92	0.68	0.06	0.04
	AUC	$\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$	12.97	12.01	1.03	0.83
	MRT_{last}	h	9.58	2.94		
	$V_{\text{d}_{\text{obs}}}$	l	163.56	121.47		
	Cl_{obs}	l/h	13.88	17.77		
	$t_{1/2 \lambda z}$	h	14.44	8.07		
Tag 1-8	$t_{\max}$	h	103.67	58.33	99.33	42.51
	$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	1.41	0.86	0.16	0.14
	AUC	$\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$	136.21	112.26	15.41	15.37
WP	$t_{\max}$	Woche	12.00	11.59	13.67	11.81
	$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	1.48	1.36	0.22	0.23

Single Dose

Die maximale Plasmakonzentration von Erlotinib entspricht bei einer Dosis von 100 mg im Durchschnitt $0,92 \mu\text{g/ml}$ und wird nach vier Stunden erreicht. Diese Angaben stimmen mit jenen der Literatur überein. Die Eliminationshalbwertszeit weist in etwa einen Wert von 14,44 Stunden auf. Das Verteilungsvolumen und die Clearance betragen rund 163,56 Liter beziehungsweise 13,88 l/h. Die hohe Standardabweichung der in Abbildung 88 dargestellten Mittelwertkurve von Erlotinib ergibt sich aus den hohen Konzentrationsschwankungen

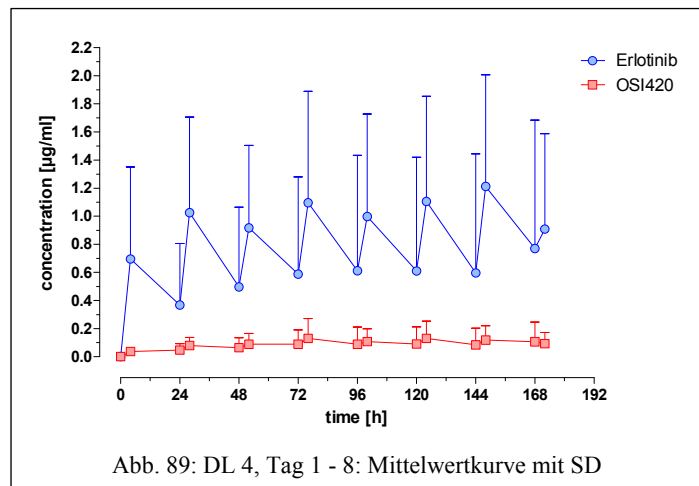


zwischen Patient 24 und 28.

Der Metabolit OSI420 erreicht seine mittlere Maximalkonzentration von $0,06 \mu\text{g/ml}$ nach zirka 12 Stunden. Sowohl die AUC als auch $c_{\max}$ betragen weniger als zehn Prozent von den in Tabelle 79 angeführten Erlotinib-Werten.

Multiple Dose

Nach dem ersten Tag erfolgt die Blutabnahme nur noch zweimal täglich, wobei jeweils der 24 h-Wert dem 0 h-Wert des darauffolgenden Tages entspricht. Im Verlauf von acht Tagen besitzt Erlotinib ein Konzentrationsmaximum von 1,41 µg/ml, welches durchschnittlich nach etwas mehr als vier Tagen erreicht

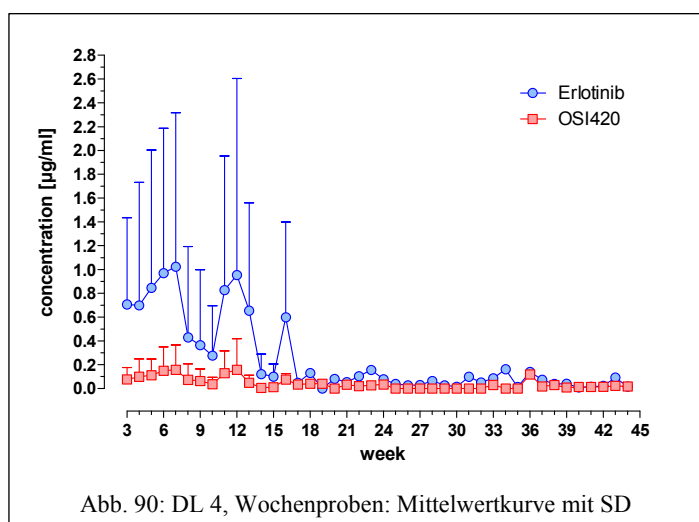


wird. Trotz hoher Variabilität der einzelnen Patientenprofile wird nach zirka vier bis fünf Tagen ein Gleichgewichtszustand (= Steady State) erreicht. Der massive Konzentrationsunterschied kommt vor allem durch sehr hohe Werte der Patienten 23 und 28 zustande. Bei wiederholter Verabreichung benötigt OSI420 bis zum Erreichen der Maximalkonzentration von 0,16 µg/ml rund vier Tage. Im Vergleich zum ersten Tag liegen AUC und $c_{\max}$ knapp über zehn Prozent der Erlotinib-Werte.

Wochenproben

Nach den ersten acht Tagen erfolgt die Blutabnahme nur noch einmal wöchentlich. Der Zeitpunkt der Probenentnahme ist zwar bekannt, jedoch wurde nicht dokumentiert, wann die Medikamenteneinnahme stattgefunden hat. Die maximale Plasmakonzentration von Erlotinib liegt im Durchschnitt bei 1,48 µg/ml, $t_{\max}$ bei 12 Wochen. Der Kurvenverlauf ergibt sich einerseits aus der unterschiedlichen Anzahl an Proben, wobei durchschnittlich zehn Wochenproben pro Patient zur Verfügung stehen. Zudem weist Patient 24 mit 42 Proben eine um ein Vielfaches verlängerte Überlebensrate auf.

Andererseits führen die stark variierenden Konzentrationen der einzelnen Profile zu einer hohen Standardabweichung. OSI420 besitzt ein $c_{\max}$ von 0,22 µg/ml. Dieses wird nach ungefähr 14 Wochen erreicht. Aus der Mittelwertkurve ist ersichtlich, dass es zu keiner Kumulation kommt.



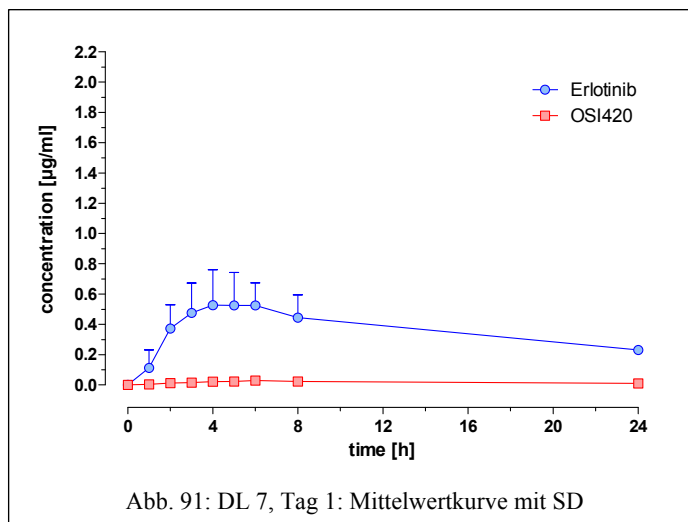
Dose Level 7

Tab. 80: DL 7: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich

DL 7						
			Erlotinib		OSI420	
	Parameter	Einheit	MW	SD	MW	SD
Tag 1	$t_{\max}$	h	5.00	1.00	6.00	0.00
	$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	0.57	0.18	0.03	0.01
	AUC	$\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$	8.49	2.38	0.39	0.05
	MRT_{last}	h	11.21	0.83		
	$V_{\text{d}_{\text{obs}}}$	l	297.35	161.72		
	Cl_{obs}	l/h	9.39	2.58		
	$t_{1/2 \lambda z}$	h	25.30	20.76		
Tag 1-8	$t_{\max}$	h	124.00	63.50	100.00	63.50
	$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	1.88	0.26	0.15	0.06
	AUC	$\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$	140.06	14.79	9.21	3.26

Single Dose

Bei einer Dosis von 150 mg entspricht die Maximalkonzentration von Erlotinib im Durchschnitt $0,57 \mu\text{g/ml}$. Diese wird nach fünf Stunden erreicht. Die Elimination verläuft mit einer mittleren $t_{1/2 \lambda z}$ von 25,30 Stunden. Verteilungsvolumen und Clearance belaufen sich auf zirka 297,35 Liter beziehungsweise 9,39 l/h und übersteigen somit die Angaben der Literatur. Dies deutet auf eine hohe Verteilung und rasche Metabolisierung hin. Die relativ geringe Standardabweichung veranschaulicht, dass sich die Erlotinib-Konzentrationen der einzelnen



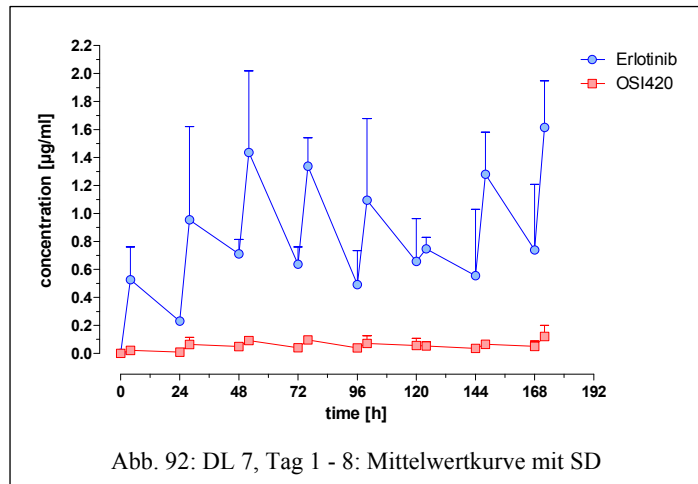
Patienten nicht wesentlich voneinander unterscheiden.

OSI420 erreicht seine maximale Plasmakonzentration von ungefähr $0,03 \mu\text{g/ml}$ nach sechs Stunden. Aus den niedrigen AUC- und $c_{\max}$ -Werten kann man ebenso wie in Dose Level 4 schließen, dass diese weniger als ein Zehntel von Erlotinib ausmachen.

Multiple Dose

Die Blutabnahmen der weiteren Tage und die daraus resultierenden Plasmakonzentrationen finden nach dem gleichen Schema wie in Dose Level 4 statt.

Erlotinib besitzt bei wiederholter Gabe eine Maximalkonzentration von zirka 1,88 µg/ml, die nach rund fünf Tagen auftritt.



Der relativ unruhige Kurvenverlauf beruht auf stark variierenden Konzentrationen und hohen Standardabweichungen der 4 h-Werte. Im achttägigen Verlauf beträgt die $c_{\max}$ des Hauptmetaboliten OSI420 0,15 µg/ml und wird nach etwas mehr als vier Tagen erreicht. Die AUC- und $c_{\max}$ -Werte liegen auch hier weit unter jenen von Erlotinib.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Diplomarbeit gibt einen Überblick über die Pharmakokinetik von Erlotinib in zwei verschiedenen Dose Levels, die im Rahmen einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Phase 1b-Studie untersucht werden.

Das Ausmaß der Metabolisierung entspricht der aktuellen Literatur. Es ist keine Beeinträchtigung durch das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms erkennbar.

Die Plasmakonzentrationen des Arzneistoffes liegen im therapeutischen Bereich und erreichen zum momentanen Stand der Untersuchung keine toxischen Konzentrationen.

Im Verlauf von Tagen, Wochen und Monaten kann gezeigt werden, dass es zu keiner Kumulation kommt. Diese Tatsache ist besonders bei kontinuierlicher Verabreichung von hoher klinischer Relevanz.

Erlotinib und dessen Metabolit OSI420 erscheinen in den Chromatogrammen der meisten Patienten als scharf abgegrenzte Peaks. In wenigen Fällen kommt es bei OSI420 zu Peaküberlappungen, wobei dies aus analytischer Sicht eine eher untergeordnete Rolle spielt und die Quantifizierung des Metaboliten nicht beeinflusst.

Aufgrund des derzeitigen Wissensstandes und der Untersuchungsergebnisse der mir zugewiesenen Patientenproben kann eine mögliche Auswirkung der Co-Medikation auf die Pharmakokinetik nicht abgeschätzt werden. Hierzu wären weiterführende Untersuchungen notwendig.

Zudem geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, ob Capecitabin beziehungsweise Bevacizumab einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Erlotinib besitzt.

In Dose Level 4 werden 100 mg Erlotinib verabreicht, in Dose Level 7 150 mg. Analog zur Dosissteigerung sollte somit auch ein Anstieg der maximalen Plasmakonzentration und der AUC erfolgen. Die erwartete 50%ige Erhöhung kann allerdings nicht nachgewiesen werden. Lediglich das Verteilungsvolumen steigt beinahe um das Doppelte an.

Ziel ist es, eine sichere und effektive Chemotherapie möglichst ohne gravierende Nebenwirkungen zu entwickeln. Des Weiteren bestehen die Bemühungen darin, ein vorzeitiges Ausscheiden der Patienten aus der Studie zu vermeiden.

7 SUMMARY

This diploma thesis offers a precise survey of the pharmacokinetics of Erlotinib in two different dose levels, which are being analyzed in the context of a not yet completed clinical phase 1b-study.

The degree of the metabolism is in accordance with the current literature. Adverse effects caused by the existence of a pancreatic carcinoma are not recognizable.

The degrees of plasma concentration are in the therapeutic range and do not reach toxic amounts at the current state of examination.

Over a period of days, weeks and months it can be shown that cumulation does not occur. This fact is of particularly high clinical relevance in the case of a continuous administration of the drug.

Erlotinib and its metabolite OSI420 appear in the chromatograms of most patients as well-defined peaks. In a few cases OSI420 leads to peak overlapping. This fact, however, plays a rather subordinate role from an analytical point of view and does not affect the quantification of the metabolite.

On the basis of the current state of scientific knowledge and the analytical results obtained from the samples which have been assigned to me, it is difficult to estimate a potential effect of additionally administered medication on the pharmacokinetics. In order to do that further examinations would be necessary.

In addition to that, it is not evident from the data available, whether Capecitabine or Bevacizumab have any influence on the pharmacokinetics of Erlotinib.

In dose level 4 100 mg of Erlotinib are applied, in dose level 7 150 mg. Analogical to the increase of the dosage, an increase of the maximum plasma concentration and the AUC should be noticed. The expected increase of about 50 percent cannot be proven.

Merely the volume of distribution has nearly doubled.

The study aims at developing a safe and effective chemotherapy, preferably without severe side effects. Additionally, every effort is made to avoid early withdrawal of patients from the study.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Akt	Proteinkinase B
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
Aqua bidest.	Aqua bidestillata
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BVC	Bevacizumab
CA 19-9	Gastrointestinal Cancer Antigen
CCB	Capecitabin
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CYP	Cytochrom P450
DL	Dose Level
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Epidermal growth factor receptor
erbB	Erythroblastic leukemia viral oncogene homolog
ERL	Erlotinib
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HB-EGF	Heparin-binding EGF-like growth factor
HER	Human epidermal growth factor receptor
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
INR	International Normalized Ratio
LDH	Lactat-Dehydrogenase
mAbs	Monoclonal Antibodies
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MeOH	Methanol
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
MW	Mittelwert
n/a	not available
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 1 \text{H}_2\text{O}$	Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
NCA	Noncompartmental Analysis
NSCLC	Non-Small-Cell Lung Cancer
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
Raf	Rapidly accelerated fibrosarcoma
Ras	Rat sarcoma
SD	Standardabweichung
SOS	Son of Sevenless
TGF α	Transforming growth factor alpha
TKIs	Tyrosinkinase-Inhibitors
Vk	Variationskoeffizient
WP	Wochenproben

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Chemische Struktur von Erlotinib	1
Abb. 2: Darstellung der durch Ligandenbindung ausgelösten Effekte auf den EGFR.....	2
Abb. 3: Darstellung des Wirkmechanismus von Erlotinib.....	3
Abb. 4: Darstellung der Metabolisierung von Erlotinib.....	4
Abb. 5: ELITE LaChrom MERCK HITACHI HPLC-System.....	23
Abb. 6: Eichgeraden von Erlotinib und OSI420	26
Abb. 7: Tag 1, 0 h.....	30
Abb. 8: Tag 1, 1 h.....	30
Abb. 9: Tag 1, 2 h.....	30
Abb. 10: Tag 1, 3 h.....	30
Abb. 11: Tag 1, 4 h.....	30
Abb. 12: Tag 1, 5 h.....	30
Abb. 13: Tag 1, 6 h.....	31
Abb. 14: Tag 1, 8 h.....	31
Abb. 15: Tag 2, 0 h.....	31
Abb. 16: Tag 2, 4 h.....	31
Abb. 17: Tag 3, 0 h.....	31
Abb. 18: Tag 3, 4 h.....	31
Abb. 19: Tag 4, 0 h.....	32
Abb. 20: Tag 4, 4 h.....	32
Abb. 21: Tag 5, 0 h.....	32
Abb. 22: Tag 5, 4 h.....	32
Abb. 23: Tag 6, 0 h.....	32
Abb. 24: Tag 6, 4 h.....	32
Abb. 25: Tag 7, 0 h.....	33
Abb. 26: Tag 7, 4 h.....	33
Abb. 27: Tag 8, 0 h.....	33
Abb. 28: Tag 8, 4 h.....	33
Abb. 29: Patient 22: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1	34
Abb. 30: Patient 22: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1 - 8.....	35
Abb. 31: Patient 22: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420 im Detail	35
Abb. 32: Patient 22: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, WP	36
Abb. 33: Patient 23: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1	37
Abb. 34: Patient 23: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1 - 8.....	38

Abb. 35: Patient 23: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420 im Detail	38
Abb. 36: Patient 23: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, WP	39
Abb. 37: Patient 24: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1	40
Abb. 38: Patient 24: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1 - 8	41
Abb. 39: Patient 24: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420 im Detail	41
Abb. 40: Patient 24: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, WP	43
Abb. 41: Patient 27: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1	44
Abb. 42: Patient 27: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1 - 8	45
Abb. 43: Patient 27: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420 im Detail	45
Abb. 44: Patient 27: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, WP	46
Abb. 45: Patient 28: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1	47
Abb. 46: Patient 28: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1 - 8	48
Abb. 47: Patient 28: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420 im Detail	48
Abb. 48: Patient 28: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, WP	49
Abb. 49: Patient 29: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1	50
Abb. 50: Patient 29: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1 - 8	51
Abb. 51: Patient 29: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420 im Detail	51
Abb. 52: Patient 29: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, WP	52
Abb. 53: Patient 30: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1	53
Abb. 54: Patient 30: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1 - 8	54
Abb. 55: Patient 30: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420 im Detail	54
Abb. 56: Patient 30: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, WP	55
Abb. 57: Patient 31: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1	56
Abb. 58: Patient 31: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1 - 8	57
Abb. 59: Patient 31: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420 im Detail	57
Abb. 60: Patient 32: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1	58
Abb. 61: Patient 32: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420, Tag 1 - 8	59
Abb. 62: Patient 32: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Erlotinib und OSI420 im Detail	59
Abb. 63: DL 4: Vergleich der Erlotinib-Konzentrationen aller Patienten, Tag 1	61
Abb. 64: DL 4: Vergleich der Erlotinib-Konzentrationen aller Patienten, Tag 1 - 8	61
Abb. 65: DL 4: Vergleich der Erlotinib-Konzentrationen aller Patienten im Detail	61
Abb. 66: DL 4: Vergleich der OSI420-Konzentrationen aller Patienten, Tag 1	63
Abb. 67: DL 4: Vergleich der OSI420-Konzentrationen aller Patienten, Tag 1 - 8	63
Abb. 68: DL 4: Vergleich der OSI420-Konzentrationen aller Patienten im Detail	63
Abb. 69: DL 4: Vergleich der Konzentrationssummen aller Patienten, Tag 1	65
Abb. 70: DL 4: Vergleich der Konzentrationssummen aller Patienten, Tag 1 - 8	65
Abb. 71: DL 4: Vergleich der Konzentrationssummen aller Patienten im Detail	65

Abb. 72: DL 4: Vergleich der Erlotinib-Konzentrationen aller Patienten, Wochenproben	68
Abb. 73: DL 4: Vergleich der OSI420-Konzentrationen aller Patienten, Wochenproben	71
Abb. 74: DL 4: Vergleich der Konzentrationssummen aller Patienten, Wochenproben.....	74
Abb. 75: DL 7: Vergleich der Erlotinib-Konzentrationen aller Patienten, Tag 1	76
Abb. 76: DL 7: Vergleich der Erlotinib-Konzentrationen aller Patienten, Tag 1 - 8	76
Abb. 77: DL 7: Vergleich der Erlotinib-Konzentrationen aller Patienten im Detail.....	76
Abb. 78: DL 7: Vergleich der OSI420-Konzentrationen aller Patienten, Tag 1	78
Abb. 79: DL 7: Vergleich der OSI420-Konzentrationen aller Patienten, Tag 1 - 8	78
Abb. 80: DL 7: Vergleich der OSI420-Konzentrationen aller Patienten im Detail	78
Abb. 81: DL 7: Vergleich der Konzentrationssummen aller Patienten, Tag 1	80
Abb. 82: DL 7: Vergleich der Konzentrationssummen aller Patienten, Tag 1 - 8	80
Abb. 83: DL 7: Vergleich der Konzentrationssummen aller Patienten im Detail	80
Abb. 84: DL 4: Vergleich der AUCs von Erlotinib und OSI420 aller Patienten, Tag 1	81
Abb. 85: DL 4: Vergleich der AUCs von Erlotinib und OSI420 aller Patienten, Tag 1 - 8.....	82
Abb. 86: DL 7: Vergleich der AUCs von Erlotinib und OSI420 aller Patienten, Tag 1	83
Abb. 87: DL 7: Vergleich der AUCs von Erlotinib und OSI420 aller Patienten, Tag 1 - 8.....	84
Abb. 88: DL 4, Tag 1: Mittelwertkurve mit SD	88
Abb. 89: DL 4, Tag 1 - 8: Mittelwertkurve mit SD.....	89
Abb. 90: DL 4, Wochenproben: Mittelwertkurve mit SD.....	89
Abb. 91: DL 7, Tag 1: Mittelwertkurve mit SD	90
Abb. 92: DL 7, Tag 1 - 8: Mittelwertkurve mit SD.....	91

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Blutparameter und Referenzbereiche	8
Tab. 2: Studiendesign	12
Tab. 3: Blutabnahmeschema	13
Tab. 4: Patientencharakteristik von Dose Level 4	14
Tab. 5: Patientencharakteristik von Dose Level 7	14
Tab. 6: Laborparameter von Patient 22	15
Tab. 7: Laborparameter von Patient 23	15
Tab. 8: Laborparameter von Patient 24	15
Tab. 9: Laborparameter von Patient 27	16
Tab. 10: Laborparameter von Patient 28	16
Tab. 11: Laborparameter von Patient 29	16
Tab. 12: Laborparameter von Patient 30	17
Tab. 13: Laborparameter von Patient 31	17
Tab. 14: Laborparameter von Patient 32	17
Tab. 15: Medikationseinnahme von Patient 22	18
Tab. 16: Blutabnahmezeiten von Patient 22	18
Tab. 17: Medikationseinnahme von Patient 23	19
Tab. 18: Blutabnahmezeiten von Patient 23	19
Tab. 19: Medikationseinnahme von Patient 24	19
Tab. 20: Blutabnahmezeiten von Patient 24	19
Tab. 21: Medikationseinnahme von Patient 27	20
Tab. 22: Blutabnahmezeiten von Patient 27	20
Tab. 23: Medikationseinnahme von Patient 28	20
Tab. 24: Blutabnahmezeiten von Patient 28	20
Tab. 25: Medikationseinnahme von Patient 29	21
Tab. 26: Blutabnahmezeiten von Patient 29	21
Tab. 27: Medikationseinnahme von Patient 30	21
Tab. 28: Blutabnahmezeiten von Patient 30	21
Tab. 29: Medikationseinnahme von Patient 31	22
Tab. 30: Blutabnahmezeiten von Patient 31	22
Tab. 31: Medikationseinnahme von Patient 32	22
Tab. 32: Blutabnahmezeiten von Patient 32	22
Tab. 33: Parameter des HPLC-Systems	23
Tab. 34: Verwendete Geräte und Materialien	24

Tab. 35: Verwendete Chemikalien und Reagentien	24
Tab. 36: Statistische Parameter der Eichgeraden von Erlotinib und OSI420.....	27
Tab. 37: Berechnete pharmakokinetische Parameter von Erlotinib	28
Tab. 38: Berechnete pharmakokinetische Parameter des Metaboliten OSI420	29
Tab. 39: Patient 22: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420	34
Tab. 40: Patient 22: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420, Wochenproben (WP)	36
Tab. 41: Patient 23: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420	37
Tab. 42: Patient 23: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420, Wochenproben (WP)	39
Tab. 43: Patient 24: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420	40
Tab. 44: Patient 24: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420, Wochenproben (WP)	42
Tab. 45: Patient 27: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420	44
Tab. 46: Patient 27: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420, Wochenproben (WP)	46
Tab. 47: Patient 28: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420	47
Tab. 48: Patient 28: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420, Wochenproben (WP)	49
Tab. 49: Patient 29: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420	50
Tab. 50: Patient 29: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420, Wochenproben (WP)	52
Tab. 51: Patient 30: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420	53
Tab. 52: Patient 30: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420, Wochenproben (WP)	55
Tab. 53: Patient 31: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420	56
Tab. 54: Patient 32: Konzentrationen von Erlotinib und OSI420	58
Tab. 55: DL 4: Erlotinib-Konzentrationen von Tag 1 bis 8 im Vergleich	60
Tab. 56: DL 4: OSI420-Konzentrationen von Tag 1 bis 8 im Vergleich	62
Tab. 57: DL 4: Konzentrationssummen von Tag 1 bis 8 im Vergleich	64
Tab. 58: DL 4: Erlotinib-Konzentrationen der Wochenproben im Vergleich, Teil 1	66
Tab. 59: DL 4: Erlotinib-Konzentrationen der Wochenproben im Vergleich, Teil 2	67
Tab. 60: DL 4: OSI420-Konzentrationen der Wochenproben im Vergleich, Teil 1	69
Tab. 61: DL 4: OSI420-Konzentrationen der Wochenproben im Vergleich, Teil 2	70
Tab. 62: DL 4: Konzentrationssummen der Wochenproben im Vergleich, Teil 1	72
Tab. 63: DL 4: Konzentrationssummen der Wochenproben im Vergleich, Teil 2	73
Tab. 64: DL 7: Erlotinib-Konzentrationen von Tag 1 bis 8 im Vergleich	75
Tab. 65: DL 7: OSI420-Konzentrationen von Tag 1 bis 8 im Vergleich	77
Tab. 66: DL 7: Konzentrationssummen von Tag 1 bis 8 im Vergleich	79
Tab. 67: DL 4: Vergleich der AUCs von Erlotinib und OSI420 aller Patienten, Tag 1	81
Tab. 68: DL 4: Vergleich der statistischen Parameter der AUCs, Tag 1	81
Tab. 69: DL 4: Vergleich der AUCs von Erlotinib und OSI420 aller Patienten, Tag 1 - 8	82
Tab. 70: DL 4: Vergleich der statistischen Parameter der AUCs, Tag 1 - 8	82
Tab. 71: DL 7: Vergleich der AUCs von Erlotinib und OSI420 aller Patienten, Tag 1	83

Tab. 72: DL 7: Vergleich der statistischen Parameter der AUCs, Tag 1.....	83
Tab. 73: DL 7: Vergleich der AUCs von Erlotinib und OSI420 aller Patienten, Tag 1 - 8.....	84
Tab. 74: DL 7: Vergleich der statistischen Parameter der AUCs, Tag 1 - 8	84
Tab. 75: DL 4: Pharmakokinetische Parameter von Erlotinib.....	85
Tab. 76: DL 4: Pharmakokinetische Parameter von OSI420	85
Tab. 77: DL 7: Pharmakokinetische Parameter von Erlotinib.....	86
Tab. 78: DL 7: Pharmakokinetische Parameter von OSI420	86
Tab. 79: DL 4: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich	88
Tab. 80: DL 7: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich	90

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Tarceva[®] Fachinformation, Roche Austria GmbH, 2010
- [2] DrugBank 3.0 - Open Data Drug & Drug Target Database, Erlotinib, <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00530> [Zugriff am 09.07.2012]
- [3] RxList - The Internet Drug Index, Tarceva, <http://www.rxlist.com/tarceva-drug.htm> [Zugriff am 31.07.2012]
- [4] Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch, 10. Auflage, Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, 2010
- [5] Kelley R. K., Ko A. H.: Erlotinib in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Biologics: Targets & Therapy*. 2(1): 83-95, 2008
- [6] Kirchbacher K., Pall G., Ploner F.: Erlotinib-Lungenkarzinom. *Arzneimittel PROFIL Onkologie, Medizin Medien Austria*, Juli 2011
- [7] Dowell J., Minna J. D., Kirkpatrick P.: Erlotinib hydrochloride. *Nature Reviews Drug Discovery*. 4: 13-14, 2005 Jan.
- [8] A phase Ib trial to evaluate the safety and efficacy of erlotinib (Tarceva[®]), bevacizumab (Avastin[®]), and capecitabine (Xeloda[®]) in patients with locally advanced unresectable and/or metastatic pancreatic cancer, Clinical Study Protocol, Protocol # ML20784, EUDRACT # 2008-004444-36
- [9] Cataldo V. D., Gibbons D. L., Pérez-Soler R. et al.: Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer with Erlotinib or Gefitinib. *N Engl J Med*. 364: 947-955, 2011 Mar.
- [10] Steinhilber D., Schubert-Zsilavecz M., Roth H. J.: *Medizinische Chemie*, 2. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, 2010

- [11] 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.* 34: 420-426, 2006 Mar.
- [12] Austria-Codex Fachinformation 2011/12, Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H., 2011
- [13] Starling N., Neoptolemos J., Cunningham D.: Role of erlotinib in the management of pancreatic cancer. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2(4): 435-445, 2006 Jan.
- [14] Ma W. W., Herman J. M., Jimeno A. et al.: A Tolerability and Pharmacokinetic Study of Adjuvant Erlotinib and Capecitabine with Concurrent Radiation in Resected Pancreatic Cancer, *Translational Oncology.* Vol. 3, No.6: 373-379, 2010 Dec.
- [15] Van Cutsem E., Verslype C., Beale P. et al.: A phase 1b dose-escalation study of erlotinib, capecitabine and oxaliplatin in metastatic colorectal cancer patients. *Annals of Oncology.* 19:332-339, 2008
- [16] Dewald B., Schäfer C.: Laborwerte für die Kitteltasche, 1. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2010
- [17] Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2011, 262. Auflage, Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, 2010
- [18] Jaehde U., Radziwill R., Kloft C.: Klinische Pharmazie, 3. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2010
- [19] PhoenixTM WinNonlin[®] 6.0, User's Guide: Noncompartmental Analysis, NCA output parameters and their computation formulas

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Judith Hoppel
 Geburtsdatum: 21.05.1986
 Geburtsort: Oberwart
 Staatsbürgerschaft: Österreich

Schulische Ausbildung

1992 – 1996: Volksschule Grafenschachen
 1996 – 2004: BG/BRG/BORG Oberschützen
 05/2004: Matura
 seit Oktober 2004: Studium der Pharmazie an der Universität Wien

Berufserfahrung

2005 – 2009: Feriapraktikantin in folgenden Apotheken:
 · Bach-Apotheke „Zum heiligen Christophorus“, Oberwart
 · Apotheke „Zur guten Hoffnung“, Wien
 · Apotheke „Zur Maria Heil der Kranken“, Friedberg
 seit September 2009: geringfügige Beschäftigung,
 Apotheke „Zur Maria Heil der Kranken“, Friedberg
 SS 2012: Tutorin an der Universität Wien,
 Praktikum „Chemische Diagnostik und Klinische Pharmazie“