



DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Pharmakokinetik und Metabolismus von Erlotinib nach single- und multiple-dose“

Verfasserin

Nairi Baroian

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studien- A 449
blatt:

Studienrichtung lt. Studien- Diplomstudium Pharmazie UniStG
blatt:

Betreuerin / Betreuer: Univ.-Prof. Mag. Dr. Martin Czejka

Danksagung

Die vorliegende Diplomarbeit wurde am Department für klinische Pharmazie und Diagnostik an der Fakultät für Lebenswissenschaften der Universität Wien verfasst.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Mag. Dr. Martin Czejka, der mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht hat. Ich bedanke mich für die Geduld und für die fachliche Unterstützung während der gesamten Arbeit.

Zudem möchte ich Frau Mag. Azra Sahmanovic-Hrgovic für die Unterstützung bei der praktischen Arbeit sowie ihre ständige Hilfsbereitschaft danken.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Oma, die immer für mich da waren und mich in jeder Situation während des gesamten Studiums unterstützt haben.

Schließlich möchte ich mich auch bei all meinen Freunden und Studienkollegen bedanken, die mich während der Studienzeit begleitet haben.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit an Eides Statt, dass ich Nairi Baroian, diese Diplomarbeit 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 keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und wurde auch noch nicht veröffentlicht.

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Inhaltsverzeichnis	IV
1 Theoretischer Teil	1
1.1 Krebs Allgemein	1
1.2 Anatomie und Funktion des Pankreas (Bauchspeicheldrüse)	1
1.2.1 Anatomie	1
1.2.2 Funktion	2
1.3 Pankreaskarzinom	2
1.3.1 Definition und Vorkommen	2
1.3.2 Statistik und Häufigkeit	3
1.3.3 Mögliche Krankheitsursachen	3
1.3.4 Symptome	3
1.3.5 Diagnostik	4
1.3.6 Therapie	5
1.3.6.1 Kurative und Palliative Therapie	5
1.3.6.2 Chemotherapie	6
2 Produkteigenschaften des verwendeten Therapeutikums	7
2.1 Eigenschaften von Erlotinib (OSI-774)	7
2.1.1 Anwendung	8
2.1.2 EGF Rezeptor: Struktur und Funktion	8
2.1.3 Wirkungsmechanismus	10
2.1.4 Pharmakokinetik	10
2.1.4.1 Resorption	10
2.1.4.2 Verteilung	10
2.1.4.3 Metabolismus	10
2.1.4.4 Elimination	12
2.1.5 Wechselwirkungen	12
2.1.6 Nebenwirkungen	13
3 Experimenteller Teil	14

3.1	Materialien	14
3.1.1	Applizierte Arzneiformen	14
3.1.2	Geräte	14
3.1.2.1	Materialien und Geräte zur Herstellung des Eluenten	14
3.1.2.2	Geräte und Materialien für die Probenvorbereitung	14
3.1.2.3	Geräte und Materialien für die Festphasenextraktion	14
3.1.2.4	HPLC Anlage: LaChrom MERCK-HITACHI Interface D-7000	15
3.2	Methodik und Arbeitsschritte	15
3.2.1	Herstellung des Eluenten	15
3.2.2	Probenvorbereitung	15
3.2.3	Festphasenextraktion (Solid Phase Extraction, SPE)	15
3.2.3.1	Arbeitsvorgang	16
3.2.4	HPLC System	16
3.2.5	Software	17
3.2.6	Eichgerade	17
3.2.6.1	Arbeitsvorgang	18
3.2.6.2	Statistische Parameter	19
3.2.7	Dosierung und Einnahmeschema	21
3.2.8	Blutabnahmeschema	23
4	Patientendaten und Analyse	24
4.1	Patient A	24
4.1.1	Allgemein	24
4.1.2	Laborparameter	24
4.1.3	Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte	24
4.1.4	Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven	25
4.1.5	Analyse	29
4.2	Patient B	30
4.2.1	Allgemein	30
4.2.2	Laborparameter	30
4.2.3	Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte	30
4.2.4	Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven	31
4.2.5	Analyse	35
4.3	Patient C	35

4.3.1	Allgemein	35
4.3.2	Laborparameter	36
4.3.3	Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte	36
4.3.4	Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven	37
4.3.5	Analyse	41
4.4	Patient D	42
4.4.1	Allgemein	42
4.4.2	Laborparameter	42
4.4.3	Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte	42
4.4.4	Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven	43
4.4.5	Analyse	48
4.5	Patient E	48
4.5.1	Allgemein	48
4.5.2	Laborparameter	48
4.5.3	Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven	49
4.5.4	Analyse	54
4.6	Pharmakokinetik	54
4.6.1	Pharmakokinetische Parameter	54
4.6.2	Analyse der Daten	57
4.7	Zusammenfassung	58
5	Wochenproben	59
5.1	Patient A	59
5.1.1	Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven	59
5.1.2	Analyse	60
5.2	Patient B	60
5.2.1	Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven	61
5.2.2	Analyse	62
5.3	Patient C	62
5.3.1	Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven	62
5.3.2	Analyse	63
5.4	Patient D	63
5.4.1	Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven	64

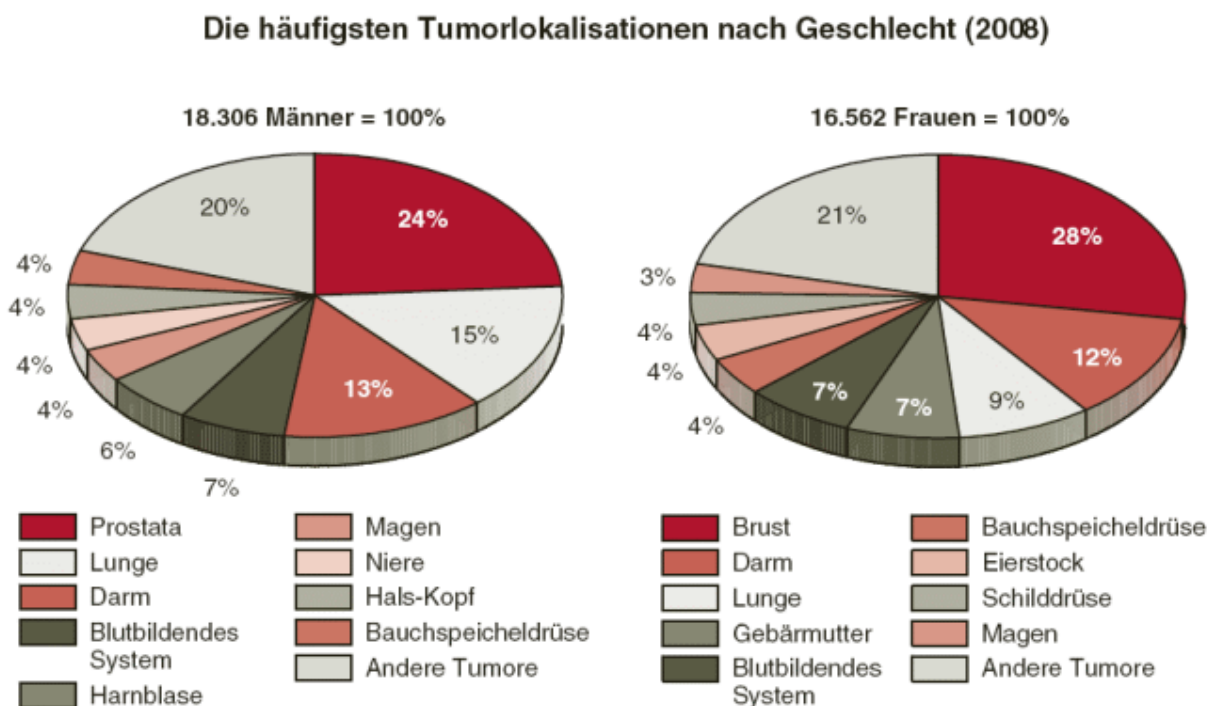
5.4.2	Analyse	65
5.5	Patient F	65
5.5.1	Allgemein	65
5.5.2	Laborparameter	65
5.5.3	Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte	66
5.5.4	Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven	66
5.5.5	Analyse	69
5.6	Patient G	69
5.6.1	Allgemein	69
5.6.2	Laborparameter	69
5.6.3	Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte	69
5.6.4	Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven	70
5.6.5	Analyse	75
5.7	Patient H	75
5.7.1	Allgemein	75
5.7.2	Laborparameter	75
5.7.3	Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte	76
5.8	Patient I	76
5.8.1	Allgemein	76
5.8.2	Laborparameter	77
5.8.3	Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte	77
5.8.4	Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven	78
5.8.5	Analyse	80
5.9	Zusammenfassung	80
5.10	Wochenproben-Analysen im Vergleich	81
6	Conclusio	85
	Literaturverzeichnis	86
	Curriculum Vitae	89

1 Theoretischer Teil

1.1 Krebs Allgemein

Die Bedeutung des Wortes „Tumor“ stammt aus dem Lateinischen und bedeutet Geschwulst, Gewebsneubildung oder Vermehrung bzw. Stauung von Gewebswasser.

Wie aus der folgenden Grafik hervorgeht sind die häufigsten Tumorlokalisationen beim Mann: Prostata (24%), Lunge (15%), Darm (13%); und bei der Frau: Brust (28%), Darm (12%), Lunge (9%). [1]



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 08.09.2010). - Rundungsdifferenzen nicht ausgeglichen. Erstellt am: 15.10.2010.

Abb. 1: Statistik Austria; Stand: 08.09.2010 [1]

1.2 Anatomie und Funktion des Pankreas (Bauchspeicheldrüse)

1.2.1 Anatomie

Das Pankreas ist ein langgestrecktes, etwa 100g schweres Organ, das mit dessen Längsachse quer im Oberbauch hinter dem Magen liegt.

Man unterscheidet drei Bereiche: Der Pankreaskopf liegt an der Duodenalschleife, der Körper überquert in der Höhe der ersten beiden Lendenwirbel die Wirbelsäule und der Schwanz erstreckt sich über die linke Niere bis zum Milzhilus. [2]

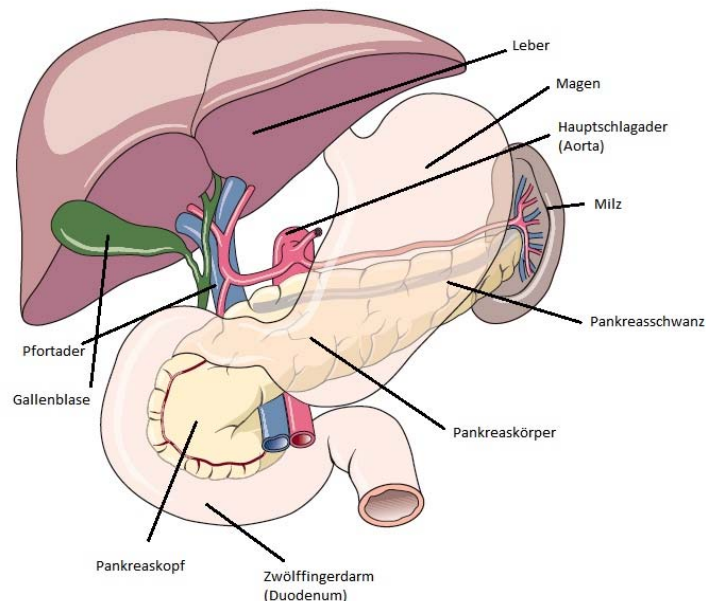


Abb.2: Pankreas [3]

Die Bauchspeicheldrüse hat eine graugelbe – rosagelbe Farbe und eine feste Konsistenz. [2]

1.2.2 Funktion

Das Pankreas hat unabhängig voneinander sowohl eine endokrine als auch eine exokrine Funktion.

Während das endokrine System den Glucose-Stoffwechsel durch Insulin reguliert, kontrolliert das exokrine System die intestinale Verdauung mittels verschiedener Enzyme des Pankreassekretes. [4]

1.3 Pankreaskarzinom

1.3.1 Definition und Vorkommen

Das Pankreaskarzinom geht meistens aus dem exokrinen Bauchspeicheldrüsengewebe hervor und es handelt sich zumeist um einen Tumor mit hoher Malignität. Genetisch krankhafte Veränderungen treten vor allem bei K-ras Onkogenen und den Tumorsuppressorgenen p16, p53 sowie BRAC2 auf. [5]

Charakteristisch für das Pankreaskarzinom ist die sehr frühzeitige Ausbreitung in die Lymphdrüsen und in die umgebenden Strukturen, z.B. Gallengänge, Blutgefäße im Bauchraum und Zwölffingerdarm.

Bei einer Vielzahl der Patienten können daher bereits bei der Erstdiagnose Leber- und andere Fernmetastasen diagnostiziert werden. [6]

In 70 % der Fälle ist das Karzinom im Pankreaskopf lokalisiert, es kann aber auch im Pankreaskorpus oder –schwanz vorkommen. [5]

1.3.2 Statistik und Häufigkeit

In Europa betrug 1995 die Anzahl der Pankreaskrebs-Neuerkrankungen $11.4/10^5$ bei Männern und $7.0/10^5$ bei Frauen mit einer Sterblichkeitsrate von respektive $11.3/10^5$ und $7.4/10^5$. [7]

In Österreich gab es im Jahr 2003 1276 neue bekannte Fälle, davon waren 572 Männer und 704 Frauen betroffen.

2005 wurden in Österreich insgesamt 1318 Todesfälle verzeichnet, davon 650 Männer und 688 Frauen. [1]

1.3.3 Mögliche Krankheitsursachen

Zu den bekannten Risikofaktoren zählen Rauchen, genetische Prädisposition und chronische Pankreatitis.

Es besteht die Kontroverse, ob auch ein kausaler Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und dem Entstehen eines Pankreaskarzinoms besteht, da bei vielen Patienten auch eine neu aufgetretene Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt wird. [8]

Weitere Risikofaktoren:

- Ernährungsfaktoren (übermäßiger Fleisch –und Fettkonsum und zu wenig Obst und Gemüse)
- Operative Eingriffe im Bereich des Magens
- Berufliche Exposition gegenüber Toxinen (z.B. bei Minen- und Zementarbeitern sowie bei Personen die in der Produktion in der Textil- oder chemischen Industrie arbeiten)
- Alter und Geschlecht: Bei den meisten Patienten ist der Krankheitseintritt zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr, mit einem Verhältnis von zirka 54% Frauen und 46% Männern. [5]

1.3.4 Symptome

Die Diagnose bei den meisten Pankreaskarzinomen erfolgt für eine erfolgreiche Therapie meist zu spät. Das liegt vor allem an den uncharakteristischen und sich oft über Monate entwickelnden Symptomen.

Zu den klassischen Symptomen des Pankreaskarzinoms zählen sehr ausgeprägte und oft auch in den Rücken ausstrahlende Oberbauchschmerzen, wobei es bei Nachvornebeugen zu einer Erleichterung des Schmerzes kommt. [9]

Symptome beim Karzinom im Kopfbereich: Gewichtsverlust, Übelkeit, epigastrische Schmerzen. Es kommt zu einem Verschluss bzw. Einengung der benachbarten Gallenwege. Dies führt in weiterer Folge zu einem Ikterus (Gelbsucht) mit farblosen Stuhl, dunklem Urin und Hautjucken.

Symptome beim Karzinom im Korpus und –Schwanzbereich: Gewichtsverlust und Rückenschmerzen. [10]

1.3.5 Diagnostik

Erhöhte labordiagnostische Parameter:

- Serum-Bilirubin (bei dreiviertel der Patienten)
- Alkalische Phosphatase (bei dreiviertel der Patienten)
- Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)
- Pankreas Amylase
- Pankreas Lipase
- Proteine
- LDH (Lactatdehydrogenase)

Weitere labordiagnostische Untersuchungen ergaben auch einen erhöhten Wert des Tumormarkers CA19-9 (Carbohydrat-Antigen 19-9) mit Werten über 100 kU/l (Normalwert <22 kU/l). Der Tumormarker CEA (Carcinoembryonales Antigen) ist zwar unspezifischer, kann aber trotzdem für Verlaufsbeobachtungen als zusätzlicher Parameter herangezogen werden. [4, 5, 9]

Aufzählung von Parametern und Grenzbereichen (bei Gesunden), die bei den Patientendaten vorkommen:

- CEA: > 3,0 ng/l (trotz allem schließt ein Wert unter 3,0 ng/l eine maligne Erkrankung nicht aus, wobei aber über 56% der Patienten einen CEA-Wert von über 3 ng/l haben)
- CA19-9: < 22 kU/l
- Protein: 65-85 g/l

- GGT: Frauen ≤ 38 U/l; Männer: ≤ 55 U/l
- LDH: 120-240 U/l

Der erste Schritt bei der Diagnose des Pankreaskarzinoms erfolgt mit einer Sonographie von Gallenblase und Pankreas. Wenn der Verdacht durch eine Sonographie nicht bestätigt wird, führt man zu einer ERCP (Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie) durch. Mit dieser Methodik kann man bei über 90% der Fälle das Pankreaskarzinom diagnostizieren.

Weitere Methoden: Ultraschall bzw. Computertomographie und Magnetresonanztomographie-Cholangio-Pankreatographie. [9, 11]

1.3.6 Therapie

1.3.6.1 Kurative und Palliative Therapie

Die einzige bisher kurativ erfolgversprechende Behandlung des Pankreaskarzinoms ist die vollständige chirurgische Resektion des Tumors mit anschließender Chemotherapie. Dauerlicherweise ist nur bei 15-20% aller Betroffenen ein solch operativer Eingriff sinnvoll, von diesen haben wiederum nur 20 % eine mediane Überlebensrate von 5 Jahren.

Weiters wird bei 25-75% der operativen Eingriffe noch während der Operation festgestellt, dass eine Resektion doch nicht sinnvoll ist. Eine chirurgische Entfernung ist nur dann möglich, wenn der Tumor auf das Pankreas begrenzt ist und Blutgefäße nicht betroffen sind. In der Praxis wird eine Operation dann durchgeführt, wenn ein Pankreaskopfkarzinom vorliegt, das schon relativ frühzeitig aufgrund der Symptomatik eines Verschlussikterus erkannt wurde. Zusätzlich werden in der Regel jene Patienten operiert, die bei Voruntersuchungen keine Fernmetastasierung aufweisen. Pankreaskorpus- und Pankreasschwanzkarzinome werden aufgrund ihrer erst späten Manifestation nicht rechtzeitig erkannt und sind deshalb operativ nur sehr schwer zugänglich. [9, 12, 13, 14]

Weiters gibt es neben der kurativen Therapie auch noch die palliative Therapie, die zur Linderung von Schmerzen, Erhöhung der Lebensqualität und Aufrechterhaltung der Nahrungs- und Gallenpassage dient. Eine palliative Methode ist z.B. die Implantation eines Metallstents. Weiters kann bei Patienten mit inoperablem Tumor eine biliodigestive Anastomose oder eine Gastroenterostomie durchgeführt werden. [4, 12]

1.3.6.2 Chemotherapie

Ein anderer palliativer Ansatz ist der Einsatz von Chemotherapeutika, deren Ziele die Verkleinerung des Tumors und Hemmung des Tumorwachstums sind. Dabei werden relativ nebenwirkungsarme Chemotherapien zum Einsatz gebracht, wie z.B. Gemcitabin. Da die Erfolge der klassischen Gemcitabin-Therapie nur relativ gering ausfielen, wurden in weiteren klinischen Studien Kombinationstherapien mit Gemcitabin oder 5-Fluorouracil untersucht. Dabei wurden Kombinationen wie z.B. Gemcitabin – Cisplatin, Gemcitabin – Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Strahlentherapie getestet.

Es stellte sich heraus, dass durch diese Therapieansätze zwar einerseits die Lokalrezidivrate reduziert werden kann, aber die Gesamtüberlebenszeit nicht wesentlich verbessert wird.

Da somit auf diese Weise noch keine optimale Therapie bzw. Kombinationstherapie gefunden werden konnte, wird nun versucht durch den Einsatz weiterer Chemotherapeutika oder anderer Wirkstoffe eine verbesserte Behandlungsmethodik zu entdecken.

Da in den letzten Jahren die Erkenntnisse über die molekulare Veränderung und die Abläufe in der Entstehung und Ausbreitung bösartiger Tumore immer größer wurde, hat man sich immer mehr auf die Entwicklung molekular wirkender Medikamente konzentriert, den „molecular targeted therapies“. Zu dieser Therapiegruppe zählen die monoklonalen Antikörper sowie die Tyrosinkinasehemmer. Das Ziel dieser Substanzen ist die Blockade des Tumor-Zellwachstums mittels Hemmung von Wachstumsfaktoren wie z.B. EGFR (epidermal growth factor receptor) bzw. deren Signalwege. Wichtige Inhibitoren des EGFR sind z.B. die Tyrosinkinasehemmer Erlotinib, Gefitinib und Lapatinib sowie die monoklonalen Antikörper Cetuximab und Panitumumab, welche sich schon in verschiedenen Therapieansätzen bei soliden Tumoren als positiv bewährt haben. [4, 5, 15, 16]

2 Produkteigenschaften des verwendeten Therapeutikums

2.1 Eigenschaften von Erlotinib (OSI-774)



Abb. 3: Traceva® Verpackung [17]

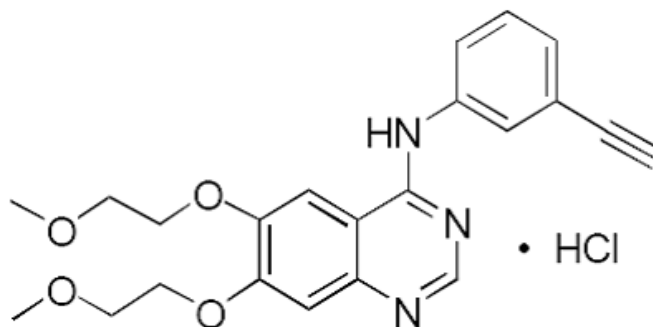


Abb. 4: Strukturformel von Erlotinib [18]

Handelsname: Traceva®

Summenformel: $C_{22}H_{23}N_3O_4 \cdot HCl$

Molekulargewicht: 429.90 (Hydrochlorid-Salz), 393.40 (freie Amine)

Chemischer Name: N-(3-ethinylphenyl)-6,7-bis-(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin, monohydrochlorid

Erlotinib-Hydrochlorid ist ein weiß bis blass-gelbes Kristall und ein nicht hygroskopisches Pulver, das bei einer Temperatur von 231-232°C schmilzt. [19]

Der Wirkstoff hat bei einer Temperatur von 25°C einen pKa-Wert von 5.42, sein Teilungs-

koeffizient beträgt in einem n-Octanol-Puffer (pH-Wert 7.7) 2.9.

Weiters handelt es sich um kein chirales Molekül. [18, 19]

Die Wasserlöslichkeit von Erlotinib-Hydrochlorid erhöht sich bei einem pH-Wert von weniger als 5 aufgrund der Protonierung mit dem sekundären Amin.

Innerhalb des Bereichs von 1.4 bis 9.6 findet die maximale Löslichkeit von ca. 0.4 mg/ml bei einem pH-Wert von ca. 2 statt.

Die Substanz ist schwer löslich in Wasser und Methanol und unlöslich in Acetonitril, Aceton, Ethylacetat und Hexan. [19]

Erlotinib-Hydrochlorid ist zur peroralen Darreichung in Form von Filmtabletten bestimmt und wird in 3 verschiedenen Dosierungsklassen angeboten: 25mg, 100mg und 125mg. [19]

2.1.1 Anwendung

Erlotinib wurde 2004 erstmals zur Therapie des Nicht-Kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) zugelassen. 2005 wurde es dann auch von der FDA (US Food and Drug Administration) zur Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms bewilligt. [20]

2.1.2 EGF Rezeptor: Struktur und Funktion

Erlotinib ist ein selektiver Inhibitor der Tyrosinkinase des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors vom Typ 1, der an der Oberfläche normaler Zellen und Tumorzellen exprimiert wird. [19]

Beim EGF-Rezeptor (epidermal growth factor receptor) handelt es sich um ein transmembranäres Glykoprotein (170 kilo Dalton). Der Rezeptor ist auch unter der Bezeichnung HER-1 bzw. erbB-1 bekannt. Er ist Teil der HER- (erbB-) Rezeptor Familie, zu der auch die Rezeptoren HER-2, HER-3 und HER-4 gehören und besitzt eine N-terminale extrazelluläre ligandengebundene Domäne, eine transmembranäre Region und eine intrazelluläre Region mit Tyrosinkinaseaktivität. Die extrazelluläre ligandengebundene Region kann unter anderem mit folgenden spezifischen Liganden binden: EGF, TGF- α (transforming growth factor), Amphiregulin, Epiregulin, Heparin-bindenden Wachstumsfaktoren und Betacellulin.

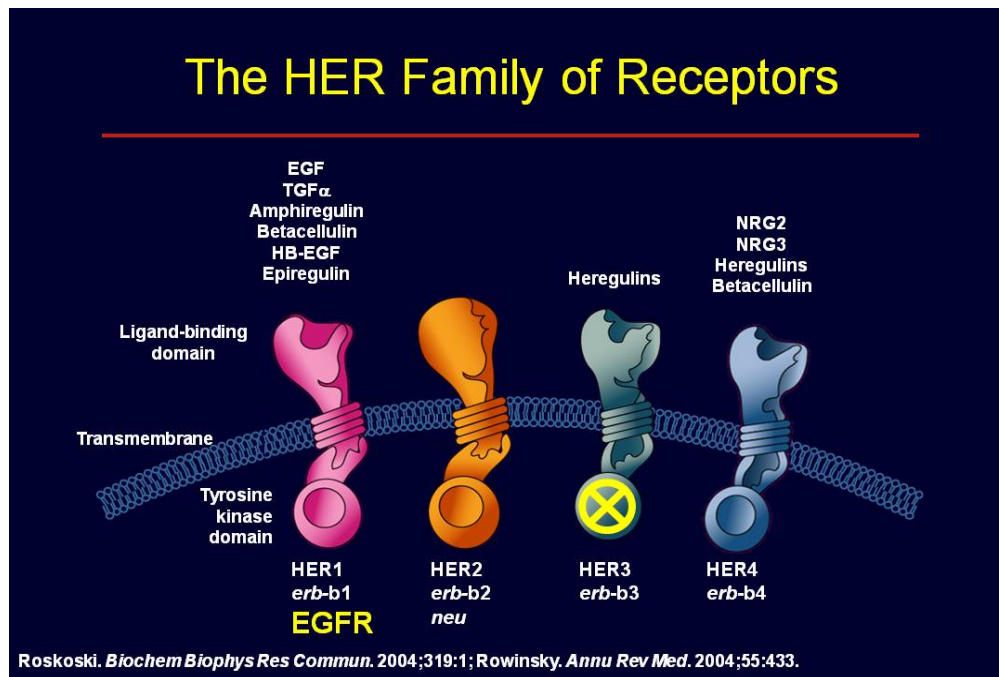


Abb. 5: HER-Rezeptor Familie [21]

Nach der Ligandenbindung wird der EGF-Rezeptor homo- und heterodimerisiert. Anschließend folgt die Autophosphorylierung der Rezeptor-assoziierten Tyrosinkinase. Durch die sich jetzt fortsetzende Signaltransduktion kommt es schließlich zur nuklearen Genaktivierung des EGF-Rezeptors, die wiederum die Aktivierung verschiedener weiterer downstream Signaltransduktionswege auslöst, unter anderem den Ras-Raf-MAPK und den PI3K/Akt. Dadurch wird nun die Progression und Angiogenese, sowie das Wachstum und Überleben des Zellzyklus beeinflusst.

Diese regulierenden Eigenschaften können mit der Pathogenese multipler maligner Tumoren assoziiert werden. In Gewebekulturen konnte bei Überexpression der EGF-Rezeptoren und bei Aktivierung der Signalwege nachgewiesen werden, dass eine maligne Transformation des Gewebes stattfinden kann. Die Überexpression von EGFR kann bei malignen Karzinomarten im oberen Aerodigestivtrakt, in Pankreas, Kolon und Rektum, in Brust, Ovarien, Harnblase, Prostata, Niere und im ZNS vorkommen.

Die Proliferation von Tumor-Zelllinien in-vitro kann durch die Blockade des EGFR-Signalweges gehemmt werden. Zunächst wurde durch verschiedene klinische Studien die Inhibition von EGFR als Therapieansatz bei Karzinomen im Kopf, Nacken, Lunge, Brust, Kolon und schließlich seit 2005 durch die Zulassung von Erlotinib auch im Pankreas etabliert. [20]

2.1.3 Wirkungsmechanismus

Bisher wurden zwei Wirkungsmechanismen zur EGFR-Inhibition entwickelt: Einerseits monoklonale Antikörper (mAbs), die an die extrazelluläre Domäne des EGFR binden und andererseits Tyrosinkinasehemmer (TKIs), zu denen auch der Wirkstoff Erlotinib zählt. Durch die kompetitive Bindung der TKIs an die ATP-Bindungsstelle der intrazellulären Domäne des EGFR wird die Autophosphorylierung des EGFR gehemmt und die nachfolgende Signalkaskade blockiert. Dies führt zu einem Zellzyklusarrest und Apoptose in-vitro. [20]

Die Vorteile der Therapie mit TKIs gegenüber der mit mAbs sind die orale Bioverfügbarkeit und das hohe Verteilungsvolumen der TKIs. Andererseits können mAbs spezifischer binden und führen zu keinen generell auftretenden Dosis-limitierenden Nebenwirkungen. [20]

2.1.4 Pharmakokinetik

2.1.4.1 Resorption

Erlotinib erreicht seine maximale Plasmakonzentration nach etwa 4 Stunden nach der oralen Verabreichung. Die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit liegt bei 59%. [22]

2.1.4.2 Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Erlotinib beträgt in etwa 232 l und diffundiert ins Tumorgebe. Im Tumor kommen die Hauptmetaboliten in einer Konzentration von ca. 160 ng/g im Gewebe vor, dies entspricht einem Gesamtdurchschnittswert von 113 % (Streubreite 88 – 130 %) der maximalen Plasmakonzentration im Fließgleichgewicht.

Erlotinib bindet in etwa zu 95 % an Plasmaproteine, insbesondere an Serumalbumin und an α_1 -saures Glykoprotein. [22]

2.1.4.3 Metabolismus

Erlotinib wird in der Leber hauptsächlich durch das Cytochrom CYP3A4 metabolisiert. Weiters wird es auch in einem geringeren Ausmaß durch CYP1A2 verstoffwechselt. Es besteht auch die Möglichkeit, dass Metabolisierungen außerhalb der Leber im Bereich der Lunge durch CYP1A1, des Darms durch CYP3A4 und des Tumors durch CYP1B1 zur metabolischen Clearance von Erlotinib beigetragen. [22]

Es wurden drei Hauptstoffwechselwege in folgender Reihenfolge erfasst:

1. Die O-demethylierung einer oder beider Seitenketten mit anschließender Oxidation zu den Carbonsäuren
2. Die Oxidation des Acetylanteils gefolgt von der Hydrolyse zur Aryl-Carbonsäure
3. Die aromatische Hydroxylierung des Phenyl-Acetylanteils

Die beiden Hauptmetaboliten von Erlotinib, OSI-420 und OSI-413, die durch die Demethylierung einer Seitenkette gebildet wurden, wiesen in den verschiedensten präklinischen Studien eine ähnliche Wirksamkeit auf wie Erlotinib. Im Plasma kommen die beiden Metaboliten in einer Konzentration vor, die nur < 10 % von Erlotinib ausmacht. Auch deren Pharmakokinetik ist mit dem des Erlotinibs vergleichbar. [22]

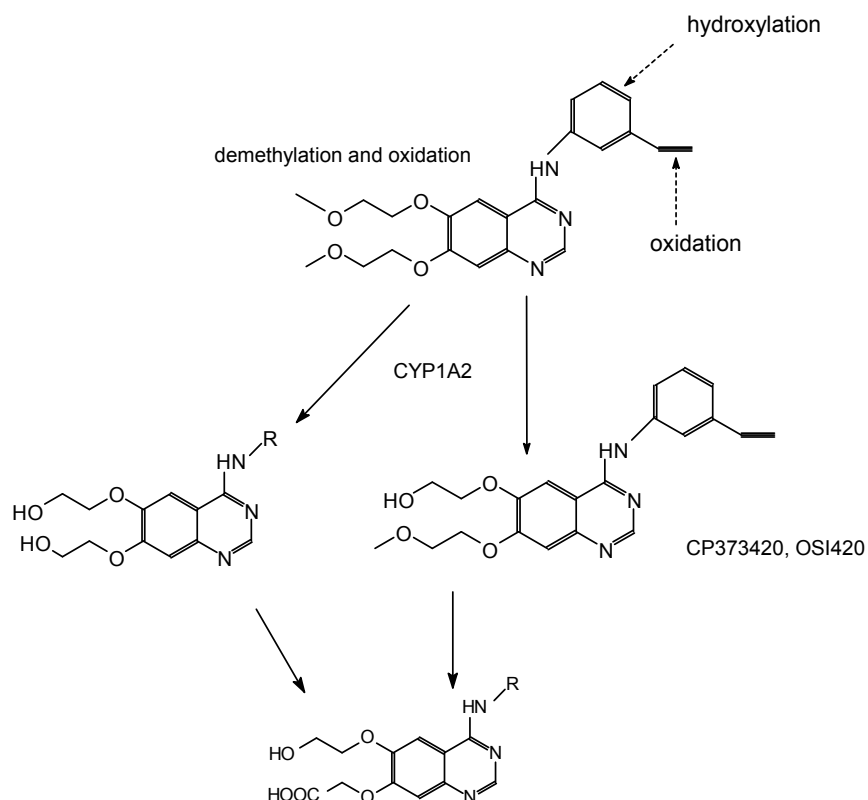


Abb. 6: Metabolismus von Erlotinib

2.1.4.4 Elimination

Die Ausscheidung von Erlotinib erfolgt fast ausschließlich in Form der Metaboliten über den Stuhl (>90%). Die renale Elimination beträgt in etwa 9% und nur weniger als 2% werden unverändert ausgeschieden.

Bei einer Untersuchung zur Populationspharmakokinetik, bei der Patienten Traceva® als Monotherapie einnahmen, stellte sich heraus, dass bei einer medianen Halbwertszeit von 36,2 Stunden die durchschnittliche scheinbare Clearance 4,47 l/h betrug. Daher konnte man feststellen, dass es 7-8 Tage dauert, bis sich die Plasmakonzentration im Steady-State einstellt. [22]

2.1.5 Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Behandlung mit Substanzen, die Induktoren und Inhibitoren von CYP3A4 sind, sollte vermieden werden, da starke Induktoren (z.B. Hyperforin, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin) die Wirksamkeit von Erlotinib herabsetzen und starke Inhibitoren (z.B. Azol-Antimykotika, Proteaseinhibitoren, Erythromycin, Clarythromycin) zu einer erhöhten Toxizität führen können.

Falls nötig sollte man die Erlotinib-Dosis reduzieren, insbesondere wenn Toxizitäten auftreten.

Mehrere Studien bestätigen, dass rauchen die Plasmakonzentration von Erlotinib stark herabsetzt, weshalb Rauchern Abstinenz empfohlen wird.

Da auch gelegentlich interstitielle Lungenerkrankung (ILD) auftreten können, wurde in einer Pankreaskarzinom-Studie dessen Inzidenz überprüft. Diese betrug in der Traceva® + Gemcitabin-behandelten Gruppe 2,5 %, in der Placebo + Gemcitabin-behandelten Gruppe 0,4 %.

Patienten sollten jedenfalls auf eine interstitielle Toxizität hin überprüft werden, wenn neue, akute oder unerklärliche progressive Lungensymptome wie z.B. Dyspnoe, Husten oder Fieber auftreten.

Da in den Filmtabletten Laktose enthalten ist, sollten Patienten mit einer erblichen Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption auf eine Einnahme verzichten.

Erlotinib weist eine verminderte Löslichkeit bei einem pH-Wert von über 5 auf. Protonenpumpenhemmer (z.B. Omeprazol), H2-Antagonisten und Antazida können eine Veränderung des pH-Werts im oberen Gastrointestinaltrakt hervorrufen, das kann die Löslichkeit

und Bioverfügbarkeit von Erlotinib herabsetzen. Dies wiederum kann dann die Resorption von Erlotinib beeinflussen und zu einer Senkung des Plasmaspiegels führen. Daher sollte auf eine Kombination mit diesen Arzneimittel verzichtet werden. Falls aber die Einnahme trotzdem dringend indiziert ist, sollte dies entweder 4 Stunden vor oder 2 Stunden nach der Einnahme von Traceva® erfolgen.

Erlotinib ist ein starker CYP1A1-Inhibitor und ein eher schwacher CYP3A4- und CYP2C8-Inhibitor. Die Inhibierung von CYP1A1 hat eher eine untergeordnete Bedeutung, da dessen Expression im menschlichen Gewebe gering ist.

Man muss auch bei einer kombinierten Anwendung von Erlotinib mit Ciprofloxacin oder einem anderen CYP1A2-Inhibitor (z.B. Fluvoxamin) vorsichtig sein, da die Dosis von Erlotinib beim Auftreten unerwünschter Ereignisse reduziert werden sollte.

Weiters ist Erlotinib auch ein Inhibitor der Glucuronisierung, dies kann zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln führen, die nur über diesen Weg eliminiert werden können (d.h. Substrate von UGT 1A1). [22, 23]

2.1.6 Nebenwirkungen

Die wohl am häufigsten beobachtete Nebenwirkung von Traceva® ist ein Ausschlag (Rash, mit akneähnlicher Dermatitis), von dem 68-75% der Patienten betroffen sind. Die Ausschläge treten vor allem im Bereich des Gesichtes, des oberen Brustbereiches und am Rücken auf. Die bisher erhobenen Daten zeigen einen wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen UV-Strahlung und der Entstehung eines EGFR-Inhibitor induzierten Ausschlages. Einige Studien belegen, dass der Ausschlag bei der Erlotinib-Therapie ein gutes Zeichen für eine erfolgreiche Behandlung ist. Die Überlebenszeit steigt mit dem Schweregrad des Ausschlages. [24, 25]

Ermüdung und Diarrhö zählen ebenfalls zu den eher häufiger auftretenden Nebenwirkungen. Es dauert durchschnittlich 10-15 Tage bis es zum Auftreten von Ausschlag und Diarrhö kommt. Zu den weiteren Nebenwirkungen zählen Gewichtsabnahme, Kopfschmerzen, Dehydrierung und Infektionen. [22]

3 Experimenteller Teil

3.1 Materialien

3.1.1 Applizierte Arzneiformen

- Erlotinib (Traceva®)
- Bevacizumab (Avastin®)
- Capecitabin (Xeloda®)

Zulassungsinhaber: Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, 1211 Wien

3.1.2 Geräte

3.1.2.1 Materialien und Geräte zur Herstellung des Eluenten

- Magnetführer: Heidolph MR 3001K
- Ultraschallbad: Bandelin Sonorex Typ:RK 510
- Verwendete Chemikalien: Acetonitril, Aqua bidestillata, 8.5%, H₃PO₄

Die verwendeten Chemikalien waren von analytischer Reinheit, konnten ohne Vorreinigung verwendet werden und waren für eine Analyse auf der HPLC geeignet.

3.1.2.2 Geräte und Materialien für die Probenvorbereitung

- Zentrifuge: Galaxy 16 DH, VWR™
- Heizplatte: Techne DRI-Block DB 2A

3.1.2.3 Geräte und Materialien für die Festphasenextraktion

- Kartusche: Waters Oasis HLB 1cc (30 mg) Extraction Cartridges (Waters Corporation, Milford, USA)
- Vakuum: Festphasenextraktionseinheit: Analyticum International USA
- Vakuumpumpe: Diaphragma Vakuumpumpe, Vacuubrand GmbH & CO
- Mikropipette: Eppendorf Research, 100-1000 µl, Eppendorf AG (Hamburg, D)
- Pipettenspitzen: blau universal, 50-1000 µl, VWR
- Eprouvetten: Reagenzgläser starkwandig, 16 mm Durchmesser, Assisten®
- Zentrifuge: Laborfuge 400, Heraeus
- Minishaker: Vortex Wizard continuous-sensor, VELP Scientifica (Mailand, Italien)

- Verwendete Lösungsmittel: Methanol, Na₂HPO₄-Lösung (10 mmol), Na₂HPO₄ (10 mmol) - Methanol-Lösung (1:9, v/v)

3.1.2.4 HPLC Anlage: LaChrom MERCK-HITACHI Interface D-7000

- Säulenofen: CT0-10A Shimadzu Column oven
- Pumpe: MERCK-HITACHI, LaChrom L-7120 (Darmstadt, Deutschland)
- UV-Detektor: MERCK-HITACHI, LaChrom L-4000, (Darmstadt, Deutschland)
- Autosampler: MERCK-HITACHI, LaChrom L-7200 (Darmstadt, Deutschland)
- Kühler: Peltier Sample Thermostat
- Entgaser: Model 2003 Degasser (VWR: Supplier Partnership for Customer Solutions)
- Software: MERCK-HITACHI Model D-7000, Chromatography Data Station, Software, HPLC System Manager, © Hitachi, Ltd 1994-2001 Version 4.1

3.2 Methodik und Arbeitsschritte

3.2.1 Herstellung des Eluenten

Herstellungsmenge für 1 Liter: 550 ml Acetonitril, 450 ml Aqua bidestillata und 1ml 8,5 %ige H₃PO₄-Lösung.

Anschließend wurde die Zusammensetzung mittels Magnetrührer durchgemischt und zum Entgasen für 30-45 min ins Ultraschallbad gestellt.

3.2.2 Probenvorbereitung

Die Proben wurden vor der Festphasenextraktion aus dem Tiefkühlfach (-81°C) genommen, auf einer Heizplatte bei maximal 35°C aufgetaut und anschließend bei 0,2 Umdrehungen/min 2 min lang zentrifugiert.

3.2.3 Festphasenextraktion (Solid Phase Extraction, SPE)

Diese Extraktionsmethode ist ein sehr weit verbreitetes Verfahren, das zur Probenanreicherung und -aufreinigung der Analyten verwendet werden kann. Da eine Probe nicht nur aus zu analysierenden Bestandteilen besteht, sondern auch Bestandteile der Matrix enthält, die eine Quantifizierung des Analyten nur schwer zulassen, ist diese Extraktionsmethodik sehr wichtig um die zu analysierenden Substanzen und die Verunreinigungen voneinander zu trennen.

In diesem Fall dient sie zur Trennung der Blutbestandteile (z.B. Plasmaproteine), die für die Analyse störend wären. Das Trennprinzip beruht auf dem Affinitätsunterschied, der

zwischen der Matrix und dem Sorbens, das verwendet wird, herrscht. Hierbei wird die starke Affinität der analysierenden Substanz zum Sorbens genutzt, um diese von der Matrix abzutrennen. Anschließend kann man die isolierte Substanz mit einem passenden Lösungsmittel eluieren, um sie schlussendlich mittels HPLC zu quantifizieren. [26]

3.2.3.1 Arbeitsvorgang

Die Festphasenextraktion beginnt mit dem Aufsetzen der Kartuschen auf die Vakuumwanne. Anschließend wird die Vakuumpumpe eingeschaltet und ein Vakuum von -92 mbar angelegt. Danach wird die Kartusche mit 1,0 ml Methanol aktiviert. Nach diesem Schritt erfolgt die Vorkonditionierung mittels 1,0 ml Na_2HPO_4 -Lösung (10 mmol). Nun wird 1,0 ml der Probelösung aufgetragen und anschließend mit 1,0 ml Na_2HPO_4 -Lösung (10 mmol) gewaschen. Abschließend erfolgt die Elution von Erlotinib und OSI-420 mit 1,0 ml Na_2HPO_4 -Methanol-Lösung (1:9, v/v).

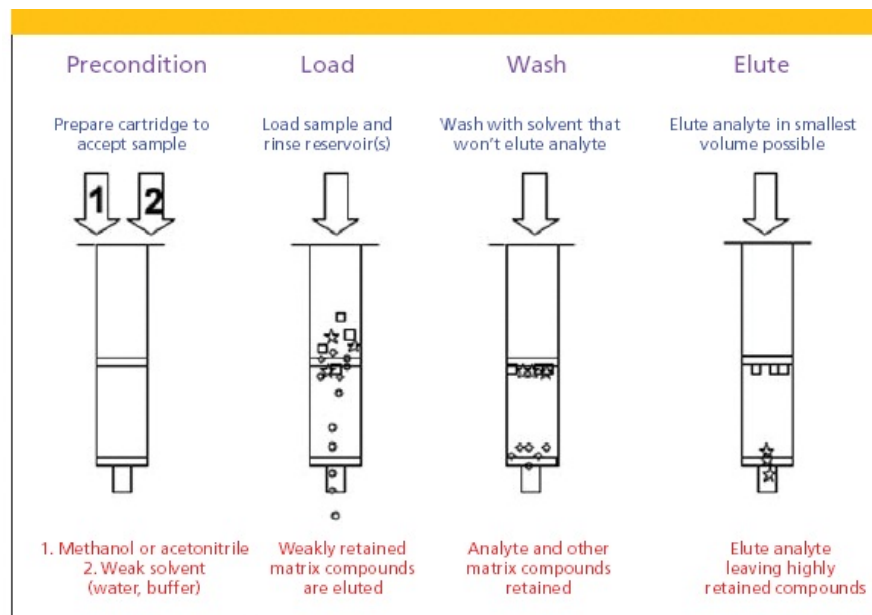


Figure 1: Steps in the SPE process.

Abb. 7: Arbeitsschritte der Festphasenextraktion [27]

Nun wird das Eluat nach zwei Minuten zentrifugieren bei 1500 Umdrehungen in einer Eprouvette gesammelt. Die anschließende Abfüllung in die Vials muss sehr schnell erfolgen, da Methanol flüchtig ist.

3.2.4 HPLC System

Die Trennung der Substanzen erfolgte mittels Umkehrphasenchromatographie (reversed-phase chromatographie, RPC).

Um Erlotinib im Plasma quantitativ nachweisen zu können, wurde ein HPLC-System verwendet. Die Parameter dieses Systems sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Tab. 1: HPLC-Parameter

Vorsäule	LiChrospher 100 RP-18, Lichro-CART-System (Merck KG), 10 x 4,6 cm ID, 1µm
Trennsäule	Nucleosil 18 CC250/4100 (Machery-Nagel), 5 µm
Säulenofen-Temperatur	37°C
UV-Detektor	λ= 348nm
Durchflussgeschwindigkeit	0,6 ml/min
Eluent A	Acetonitril-Wasser-H ₃ PO ₄ (siehe: 3.2.1)
Waschflüssigkeit	90% Methanol
Injektionsvolumen	30,00 µl
Laufzeit	20 min
Druck	80 bar
Retentionszeit Erlotinib	13,7 min ± 1,5
Retentionszeit OSI-420	9,5 min ± 1,5

3.2.5 Software

Folgende Programme wurden angewendet:

- Microsoft® Office Excel 2007 zur Berechnung statistischer Daten und der Aufstellung von Tabellen
- GraphPad Prism® 5.00 (GraphPad Software Inc. CA, USA) zur Erstellung von Abbildungen und statischer Auswertungen
- WinNonLin® 5.2.1 (Pharsight Products) wurde zur Berechnung pharmakokinetischer Daten herangezogen
- Chrom Windows Soft Shell INC. USA

3.2.6 Eichgerade

Zur Auswertung der Daten ist die Erstellung einer Eichgerade erforderlich, die zur Kalibrierung des Systems dient. Zuerst misst man mittels der HPLC-Anlage die Konzentrationen einer Substanz, um anschließend die dazugehörigen Peakflächen zu bestimmen. In einem Diagramm werden diese in ein Verhältnis zu den einzelnen Konzentrationen gesetzt, um anschließend nach einer Regressionsanalyse die Eichgerade zu erstellen. [26]

3.2.6.1 Arbeitsvorgang

Um die Konzentration von Erlotinib und OSI-420 im Plasma zu ermitteln, wurde eine Eichgerade mit Hilfe des Computer-Programms GraphPad Prism 5 erstellt.

Hierfür musste zu Beginn eine Standardlösung von Erlotinib und OSI-420 hergestellt werden. 14 mg Erlotinib wurden in 2,8 ml einer methanolisch-wässrigen-Lösung (1:1, v/v) und 8,1 mg OSI-420 in 1,62 ml derselben Lösungsmischung gelöst. Die Konzentration dieser Lösungen entsprechen 5000 µg/ml. Damit man eine Konzentration von 100 µg/ml erhält, musste man 40 µl Erlotinib und 40 µl OSI-420 mit jeweils 1960 µl Plasma verdünnen und hinterher mit Hilfe eines Minishakers gut durchmischen. Anschließend wurden jeweils 1 ml Erlotinib-Lösung und 1 ml OSI-420-Lösung entnommen und in einer Epruvette vereinigt. Nun erhält man eine 2 ml Lösung mit einer Konzentration von 50 µg/ml Erlotinib und 50 µg/ml OSI-420.

Danach wird die Verdünnungsreihe wie gefolgt aufgelistet fortgesetzt:

Tabelle 2: Verdünnungsreihe Erlotinib + OSI 420

	Konzentration	Herstellvorgang
1.	50 µg/ml	s.o
2.	25 µg/ml	1 ml von 1. + 1 ml Plasma
3.	12,5 µg/ml	1 ml von 2. + 1 ml Plasma
4.	6,25 µg/ml	1 ml von 3. + 1 ml Plasma
5.	3,12 µg/ml	1 ml von 4. + 1 ml Plasma
6.	1,56 µg/ml	1 ml von 5. + 1 ml Plasma
7.	0,78 µg/ml	1 ml von 6. + 1 ml Plasma
8.	0,39 µg/ml	1 ml von 7. + 1 ml Plasma
9.	0,20 µg/ml	1 ml von 8. + 1 ml Plasma

Anschließend wurde eine Festphasenextraktion (siehe oben) durchgeführt. Mittels einer Eichgerade (wurde ebenfalls mit GraphPad Prisma 5 erstellt) konnte man die mit der HPLC-Anlage ermittelten Daten quantifizieren. Aufgrund der Korrelation zwischen der ermittelten Peakfläche und der Konzentration kann man mittels folgender Gleichung die Gerade aufstellen:

$$y = kx + d$$

y = Peakfläche

k = Steigung

x = Konzentration

d = y-Achsenabschnitt, damit ist die Höhe gemeint, wo die Gerade die y-Achse schneidet. Verläuft diese Gerade durch den Nullpunkt ist d = 0

k Erlotinib = 58,76

k OSI-420 = 100,43

Durch die Umwandlung der Gleichung kann man dann schließlich die Konzentrationen in den Proben der Patienten ermitteln:

$$x = y / k$$

x = Konzentration

k = Steigung

y = Peakfläche

3.2.6.2 Statistische Parameter

Im Folgenden habe ich, für eine noch genauere Auswertung der Eichgerade, die Parameter aus der Dissertation von Frau Mag. Azra Sahmanovic-Hrgovic mit meinen Daten in einer Tabelle (Tab.3) zusammengefasst und anschließend den Mittelwert berechnet.

Tab. 3: Statistische Auswertung der Eichgerade für Erlotinib (Erlo) und OSI-420 [28]

	Erlo Nairi 1	Erlo Nairi 2	Erlo Azra 1	Erlo Azra 2
Best-fit values				
Slope (k)	67.47 ± 0.5654	63.52 ± 0.5045	51.68 ± 0.4805	51.37 ± 0.4996
Y-intercept when X=0.0	-0.4407 ± 1.969	0.2509 ± 0.2573	-3.380 ± 1.673	-3.698 ± 1.739
X-intercept when Y=0.0	0.006532	-0.00395	0.06541	0.072
1/slope	0.01482	0.01574	0.01935	0.01947
95% Confidence Intervals				
Slope	66.19 to 68.75	62.29 to 64.76	50.59 to 52.76	50.24 to 52.50
Goodness of Fit				
r ²	0.9994	0.9996	0.9992	0.9991
Sy.x	5.57	0.5774	4.733	4.921
Is slope significantly non-zero?				
F	14240	15850	11570	10570
DFn, DFd	1.000, 9.000	1.000, 6.000	1.000, 9.000	1.000, 9.000
P value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Deviation from zero?	Significant	Significant	Significant	Significant
Data				
Number of X values	11	8	11	11
Maximum number of Y replicates	1	1	1	1
Total number of values	11	8	11	11
Number of missing values	13	16	13	13
	OSI Nairi 1	OSI Nairi2	OSI Azra 1	OSI Azra 2
Best-fit values				
Slope (k)	105.2 ± 0.7185	97.64 ± 0.7436	99.90 ± 1.145	98.99 ± 0.9101
Y-intercept when X=0.0	-3.952 ± 2.502	-0.5425 ± 0.3793	-4.875 ± 3.987	-4.847 ± 3.169
X-intercept when Y=0.0	0.03758	0.005556	0.0488	0.04897
1/slope	0.009509	0.01024	0.01001	0.101
95% Confidence Intervals				
Slope	103.5 to 106.8	95.82 to 99.46	97.31 to 102.5	96.93 to 101.0
Goodness of Fit				
r ²	0.9996	0.9997	0.9988	0.9992
Sy.x	7.078	0.851	11.28	8.965
Is slope significantly non-zero?				
F	21420	17240	7608	11830
DFn, DFd	1.000, 9.000	1.000, 6.000	1.000, 9.000	1.000, 9.000
P value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Deviation from zero?	Significant	Significant	Significant	Significant
Data				
Number of X values	11	8	11	11
Maximum number of Y replicates	1	1	1	1
Total number of values	11	8	11	11
Number of missing values	13	16	13	13

Tab. 4: Mittelwert-Steigung (k) [28]

Slope (k)	Erlotinib	OSI-420
	67.47	105.2
	63.52	97.64
	51.68	99.9
	52.37	98.99
mw	58.76	100.43
sd	7.95	3.31
cv	13.5	3.3

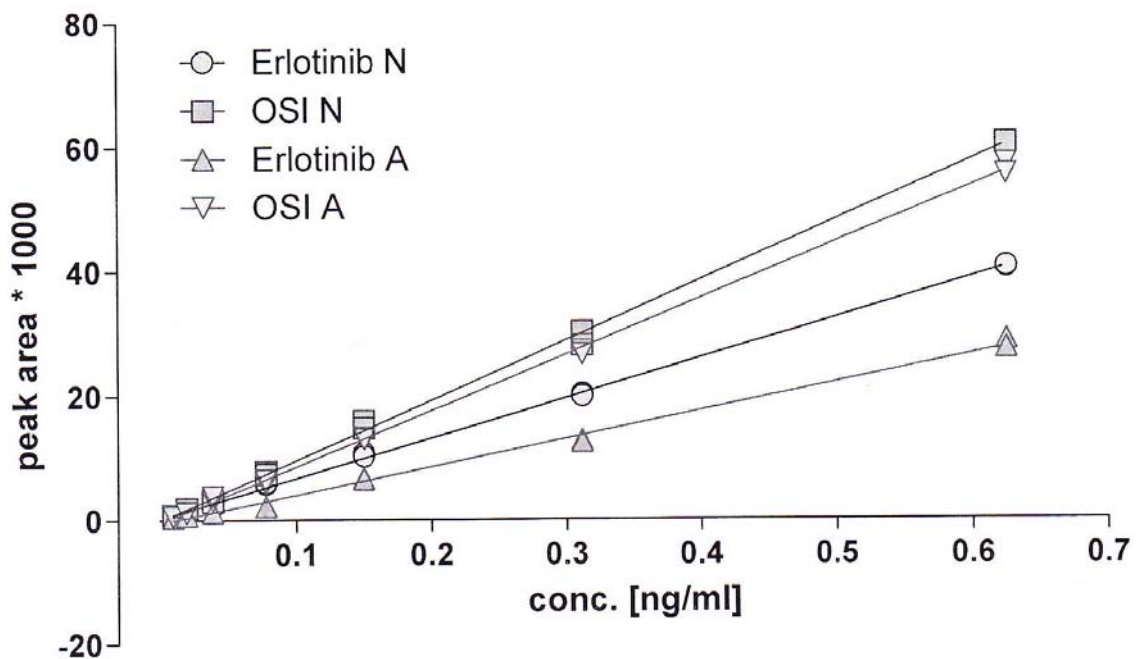


Abb. 8: Eichgerade Erlotinib und OSI-420 [28]

3.2.7 Dosierung und Einnahmeschema

Die im Rahmen dieser Diplomarbeit untersuchten Plasmaproben stammten aus einer klinischen Studie. Diese wurden im Institut für klinische Pharmazie und chemische Diagnostik ausgewertet. Es handelt sich dabei um Patienten, die unter einem lokal fortgeschrittenen inoperablen und/oder metastasierten Pankreaskrebs leiden.

Die klinische Studie wurde bisher in 3 Dose-Levels durchgeführt, wobei in der folgenden Arbeit das Hauptaugenmerk auf das Dose-Level 3 gerichtet ist:

Tab. 5: Dosierungsschema (ERL Erolotinib, CCB Capecitabin, BVC Bevacizumab)

Behandlung	Zyklus 1		Zyklus 2		Zyklus 3		3 Dose-Level (DL)
	W1	W 2	W 3	W 4	W5	W 6	
DL 1 n=7	ERL	ERL	ERL	ERL	ERL	ERL	100 mg: peroral, 1 x täglich 500 mg/m ² : peroral, 2 x täglich 5 mg/kg: 2h intravenös, am Tag 1 je- der 2.Woche
DL 2 n=6	ERL	ERL	ERL	ERL	ERL	ERL	100 mg: peroral, 1 x täglich 650 mg/m ² : peroral, 2 x täglich 5 mg/kg: 2h intravenös, am Tag 1 je- der 2.Woche
DL 3 n=6	ERL	ERL	ERL	ERL	ERL	ERL	100 mg: peroral, 1 x täglich 800 mg/m ² : peroral, 2 x täglich 5 mg/kg: 2h intravenös, am Tag 1 je- der 2.Woche

Einnahmeschema von Xeloda® und Traceva® (wie bereits aus Tabelle 5 hervorgeht, er-
folgt die Einnahme von Avastin® an jedem 15. Tag intravenös):

Tab. 6: Einnahmeschema; **Erklärung:** „Pause“ bedeutet im diesen Fall „nüchtern zu bleiben, das bedeutet
keine Nahrungsaufnahme in dieser Zeit“

Morgens	Frühstück ↓ Xeloda®-Tabletten ↓ 2 Stunden Pause Traceva®-Tabletten
Mittags	Mittagessen
Abends	Abendessen ↓ 30 min Pause Xeloda®-Tabletten

3.2.8 Blutabnahmeschema

Die Blutproben sollten wie gefolgt aufgelistet abgenommen werden:

T = Tag (Tag 1-8)

Tab. 7: T1

T1 0h	0 h
T1 1h	1 h
T1 2h	2 h
T1 3h	3 h
T1 4h	4 h
T1 5h	5 h
T1 6h	6 h
T1 8h	8 h

Tab. 8: T2-T8

T2 0h	24 h
T2 4h	28 h
T3 0h	48 h
T3 4h	52 h
T4 0h	72 h
T4 4h	76 h
T5 0h	96 h
T5 4h	100 h
T6 0h	120 h
T6 4h	124 h
T7 0h	144 h
T7 4h	148 h
T8 0h	168 h
T8 4h	172 h

4 Patientendaten und Analyse

In diesem Kapitel wurden die Daten von fünf Patienten mit metastasierendem, inoperablen Pankreaskarzinom ausgewertet. Mittels HPLC wurden die Plasmakonzentrationen von Erlotinib und seinem Hauptmetaboliten OSI-420 quantifiziert. Darüber hinaus wurden auch die Patientencharakteristika inklusive den Laborparametern, Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte und Co-Medikationen in dieser Diplomarbeit miteinbezogen, um eine eventuell auftretende Korrelation besser beurteilen zu können.

4.1 Patient A

4.1.1 Allgemein

Geburtsjahr: 1956

Geschlecht: weiblich

Ethnizität: Kaukasier

Gewicht: 47 kg

Größe: 170 cm

Körperfläche: 1,528 m²

4.1.2 Laborparameter

Tab. 9: Laborwerte Tag 1,3,5,8

Laborwerte: (Tag 1)					
Tumormarkerwerte:					
CEA:		47,69 ng/l			
CA19-9:		5450 kU/l			
Protein:		72 g/l			
GGT:		74 U/l			
LDH:		183 U/l			
Laborwerte: (Tag 3)		Laborwerte: (Tag 5)		Laborwerte: (Tag 8)	
Protein:	70 g/l	Protein:	67 g/l	Protein:	77 g/l
GGT:	75 U/l	GGT:	69 U/l	GGT:	85 U/l
LDH:	295 U/l	LDH:	180 U/l	LDH:	404 U/l

4.1.3 Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte

Einnahmezeitpunkte am Tag 1: CCB morgens: 9:26; ERL: 11:30; BVC: 14:41; CCB abends: 18:30.

Tab. 10: Blutabnahmezeitpunkte Tag 1

T 1	0 h	09:24	2 h	13:27	4 h	15:26	6 h	17:25
	1 h	12:28	3 h	14:32	5 h	16:27	8 h	19:25

Tab. 11: Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte Tag 2-8; E = Einnahme ERL

1 CCB-Einnahme: 8:30

T 2	E: 10:30		T 3	E:10:05		T 4	E: 10:15	
	0 h	10:28		0 h	10:30		0 h	10:12
	4 h	14:14		4 h	14:24		4 h	14:24
T 5	E: 10:30		T 6	E: 11:30		T 7	E: 10:00	
	0 h	10:28		0 h	10:30		0 h	09:36
	4 h	14:36		4 h	14:30		4 h	13:35
T 8	E: 08:30							
	0 h	10:28						
	4 h	14:33						

4.1.4 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven

Tab. 12: Patient A: Plasmakonzentration und Area Erlotinib und OSI420

area Erlo	area OSI	time [h]	conc Erlo [$\mu\text{g/ml}$]	conc OSI [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0,0	0,0	0	0,000	0,000	0,000
46,3	1,7	1	0,788	0,017	0,805
38,4	2,3	2	0,654	0,023	0,676
27,8	1,5	3	0,473	0,015	0,488
21,8	1,2	4	0,371	0,012	0,383
19,3	1,0	5	0,328	0,010	0,338
18,0	0,9	6	0,306	0,009	0,315
12,8	0,0	8	0,218	0,000	0,218
3,9	0,0	24	0,066	0,000	0,066
59,0	3,1	28	1,004	0,031	1,035
21,2	0,6	48	0,361	0,006	0,367
56,6	2,0	52	0,963	0,020	0,983
31,7	0,5	72	0,539	0,005	0,544
41,8	1,5	76	0,711	0,015	0,726
26,4	0,4	96	0,449	0,004	0,453
94,3	6,3	100	1,605	0,063	1,668
37,4	1,1	120	0,636	0,011	0,647
90,7	4,9	124	1,544	0,049	1,592
50,1	1,6	144	0,853	0,016	0,869
88,6	3,2	148	1,508	0,032	1,540
29,7	0,6	168	0,505	0,006	0,511
49,2	1,5	172	0,837	0,015	0,852

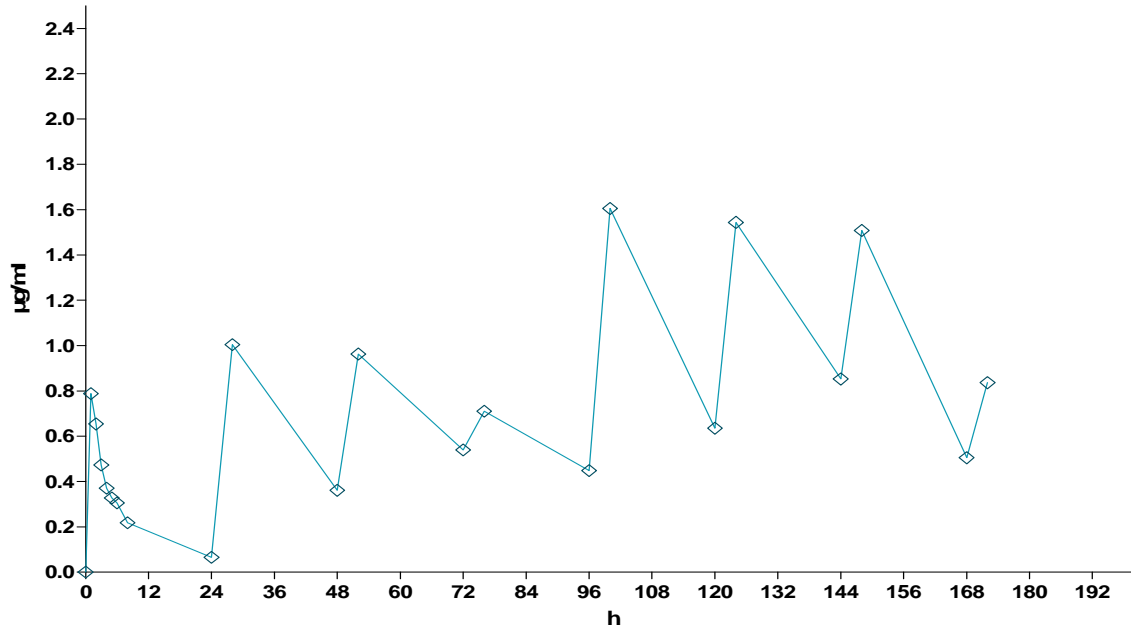


Abb. 9: Patient A: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Tag 1-8

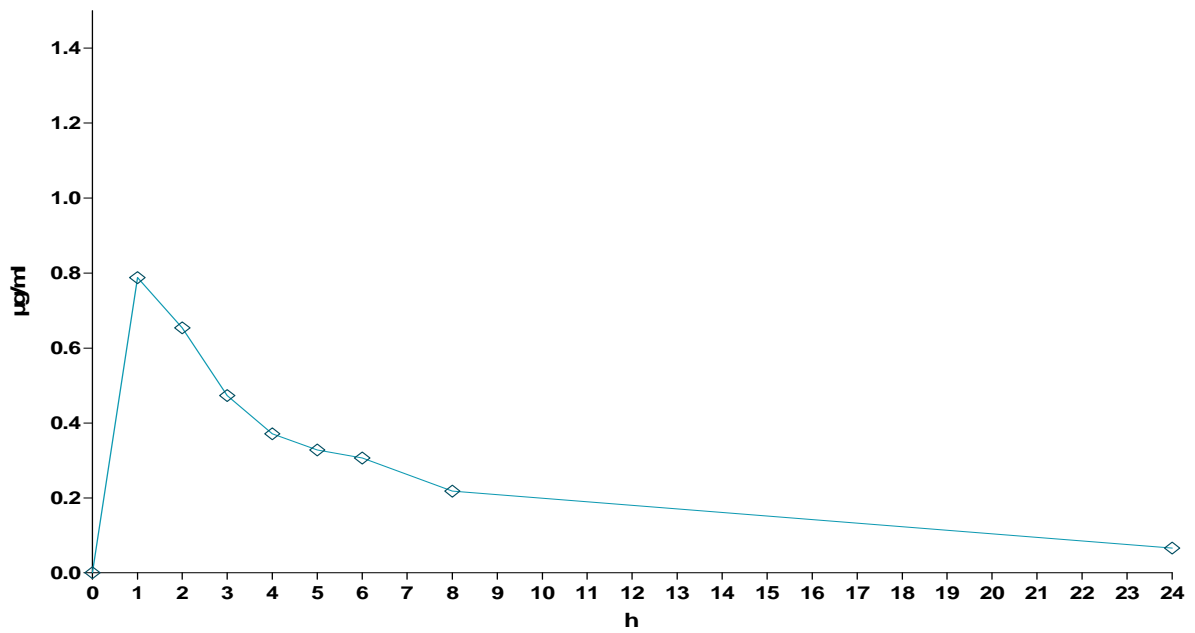


Abb. 10: Patient A: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Tag 1 0-24h

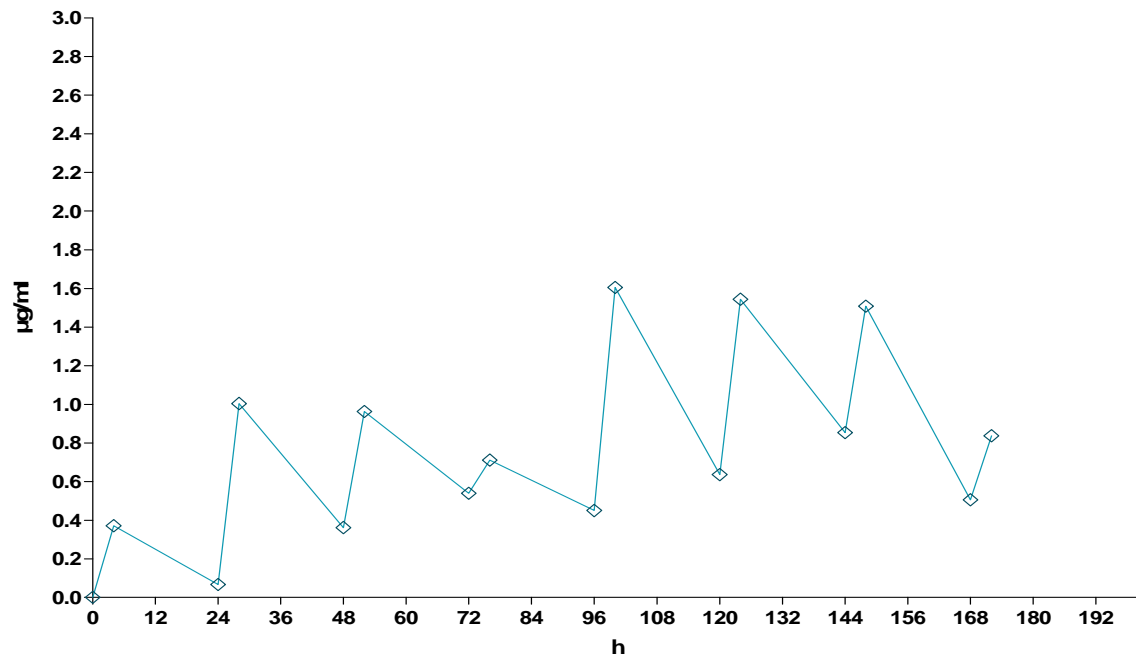


Abb. 11: Patient A: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Tag 1-8 through/peak

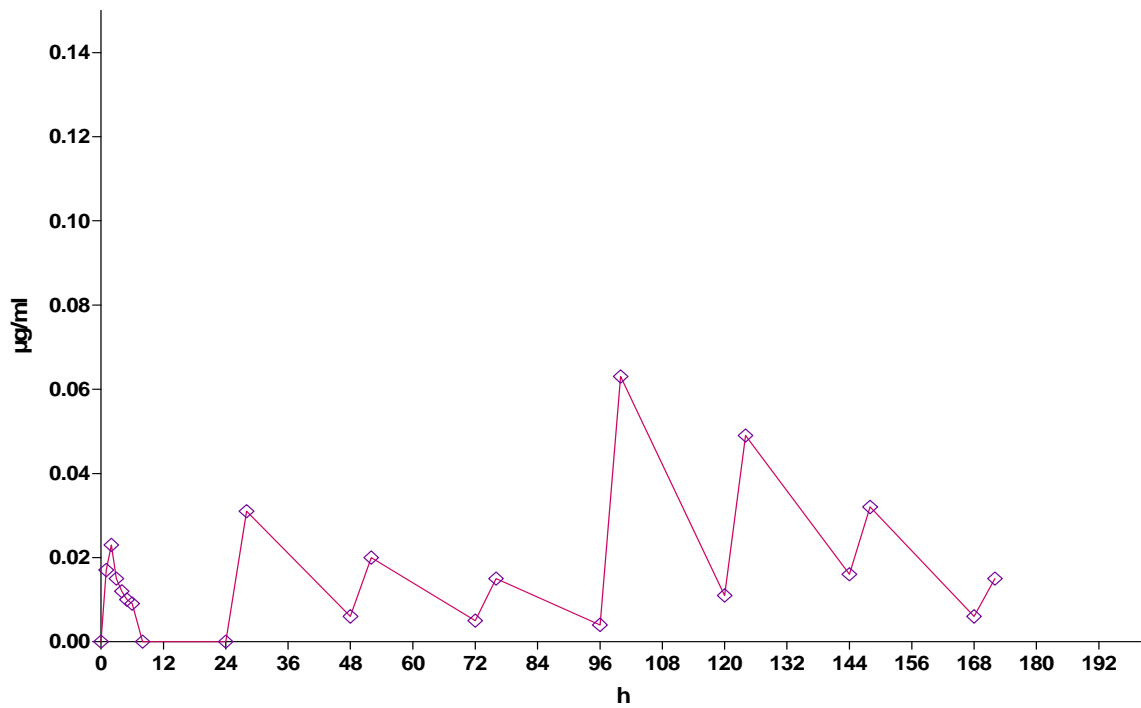


Abb. 12: Patient A: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Tag 1-8

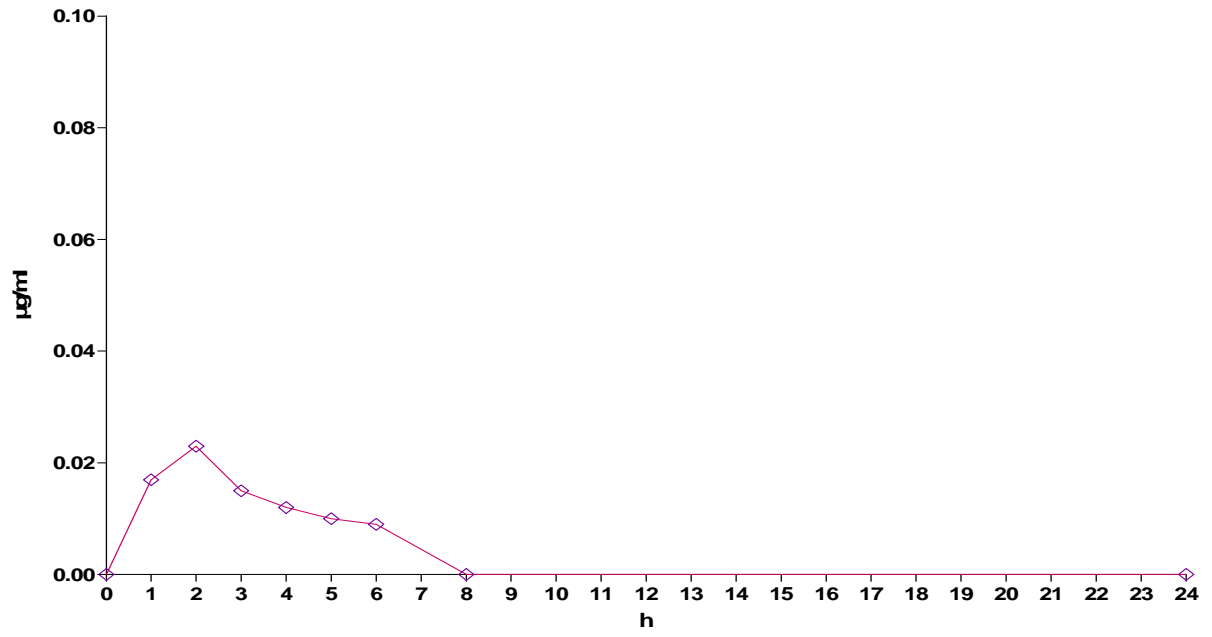


Abb. 13: Patient A: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Tag 1 0-24h

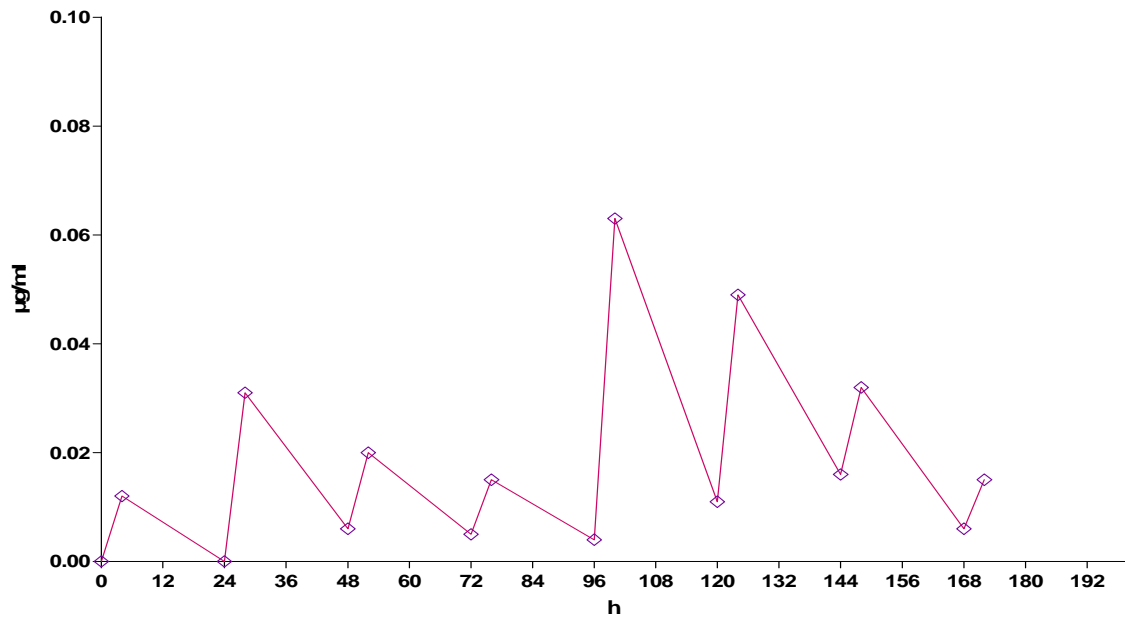


Abb. 14: Patient A: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Tag 1-8 through/peak

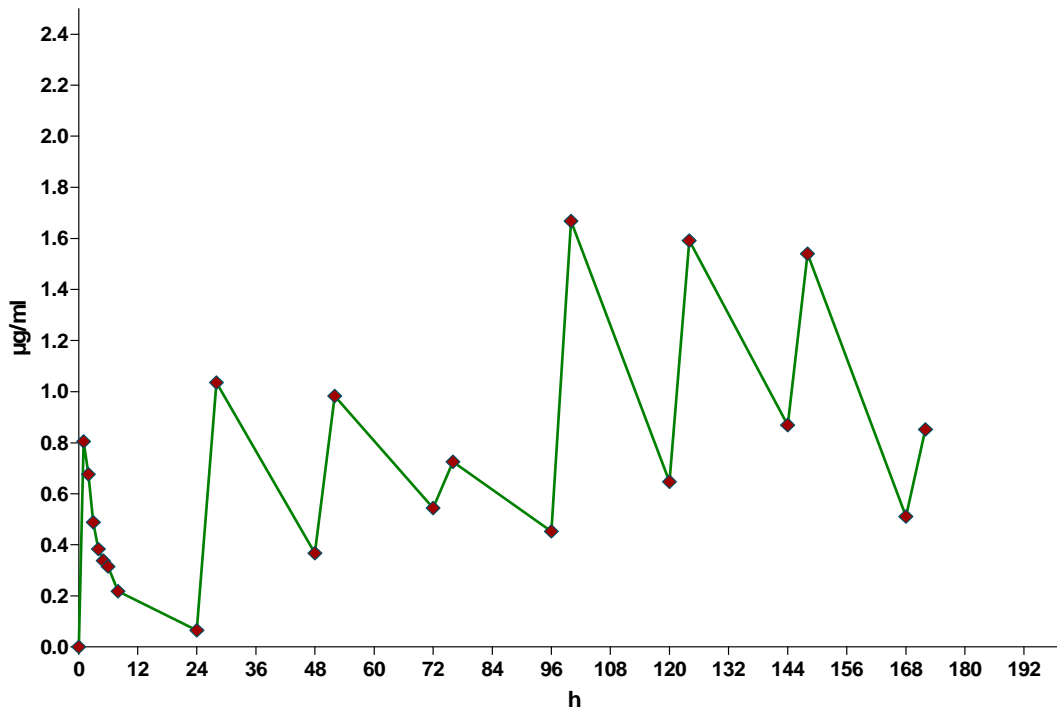


Abb. 15: Patient A: Plasmakonzentrationssummen-Zeit-Kurve von Erlotinib und OSI-420 Tag 1-8

4.1.5 Analyse

Die Tumormarkerwerte (CEA, CA9-19) von Patient A sind zu Beginn der Therapie stark erhöht. Während die GGT- und Protein-Werte in den 8 Tagen kaum schwanken, ist zu beobachten, dass sich der LDH-Parameter massiv verändert und am Tag 8 sogar auf 404 U/l ansteigt.

Patient A erreicht seine maximale Plasmakonzentration (Summe: Erlotinib und OSI-420) am Tag 5 bei Stunde 100; dieser Anstieg verläuft überproportional schnell und sinkt anschließend stetig.

Die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve erreicht am Tag 1 bei Erlotinib nach ca. 1 Stunde seine maximale Konzentration, während OSI-420 seine höchste Konzentration nach ca. 2 Stunden erreicht. In Summe (Erlotinib und OSI-420) wird der maximale Wert nach ca. 1 Stunde erreicht.

Bis auf die eher geringen Erhöhungen der Plasmakonzentrationen von Erlotinib und OSI-420 bei Stunde 76 (Tag 6, hier war die Gabe von Erlotinib zu spät und somit auch der Blutabnahmezeitpunkt zu früh) und 172 (Tag 8, hier wurde Erlotinib zeitgleich mit Capecitabin verabreicht), ist eine fast immer konstant starke Steigerung der Konzentrationen von Stunde 0 auf 4 zu beobachten.

4.2 Patient B

4.2.1 Allgemein

Geburtsjahr: 1939

Geschlecht: weiblich

Ethnizität: Kaukasier

Gewicht: 61,5 kg

Größe: 165 cm

Körperfläche: 1,68 m²

Eingenommene Arzneistoffe:

- Nexium 20 mg QD (jeden Tag) p.o. (peroral)

4.2.2 Laborparameter

Tab. 13: Laborwerte Tag 1,3,5,8

Laborwerte: (Tag 1)					
Tumormarkerwerte:					
CEA:		3,5 ng/l			
CA19-9:		3437 kU/l			
Protein:		69 g/l			
GGT:		67 U/l			
LDH:		203 U/l			
Laborwerte: (Tag 3)		Laborwerte: (Tag 5)		Laborwerte: (Tag 8)	
Protein:	56 g/l	Protein:	62 g/l	Protein:	62 g/l
GGT:	52 U/l	GGT:	49 U/l	GGT:	43 U/l
LDH:	147 U/l	LDH:	151 U/l	LDH:	172 U/l

4.2.3 Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte

Einnahmezeitpunkte am Tag 1: CCB morgens: 10:12; ERL: 12:14; BVC: 15:20; CCB abends: 18:00.

Tab. 14: Blutabnahmezeitpunkte Tag 1

T 1	0 h	12:13	2 h	14:14	4 h	16:12	6 h	18:13
	1 h	13:18	3 h	15:12	5 h	17:14	8 h	20:12

Tab. 15: Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte Tag 2-8

T 2	E: 10:12		T 3	E: 10:45		T 4	E: 10:15	
	0 h	10:10		0 h	10:28		0 h	10:35
	4 h	14:23		4 h	14:44		4 h	14:45
T 5	E: 10:20		T 6	E: 10:45		T 7	E: 10:35	
	0 h	10:20		0 h	10:08		0 h	10:30
	4 h	14:20		4 h	14:31		4 h	14:17
T 8	E: 10:30							
	0 h	10:27						
	4 h	14:35						

4.2.4 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven

Tab. 16: Patient B: Plasmakonzentration und Area Erlotinib und OSI-420

area Erlo	area OSI	time [h]	conc Erlo [$\mu\text{g/ml}$]	conc OSI [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0,0	0,0	0	0,000	0,000	0,000
32,2	1,4	1	0,548	0,014	0,562
31,2	1,7	2	0,531	0,017	0,548
17,5	1,2	3	0,298	0,012	0,310
19,9	1,5	4	0,339	0,015	0,354
19,8	1,5	5	0,337	0,015	0,352
24,1	1,5	6	0,410	0,015	0,425
20,7	1,3	8	0,352	0,013	0,365
10,6	0,0	24	0,180	0,000	0,180
34,4	2,3	28	0,585	0,023	0,608
28,0	2,1	48	0,477	0,021	0,497
55,0	4,6	52	0,936	0,046	0,982
25,2	2,5	72	0,429	0,025	0,454
33,5	2,9	76	0,570	0,029	0,599
62,9	5,7	96	1,070	0,057	1,127
49,4	4,3	100	0,841	0,043	0,884
81,5	7,7	120	1,387	0,077	1,464
55,0	5,8	124	0,936	0,058	0,994
84,4	8,7	144	1,436	0,087	1,523
65,4	7,6	148	1,113	0,076	1,189
99,1	11,0	168	1,687	0,110	1,796
78,9	10,7	172	1,343	0,107	1,449

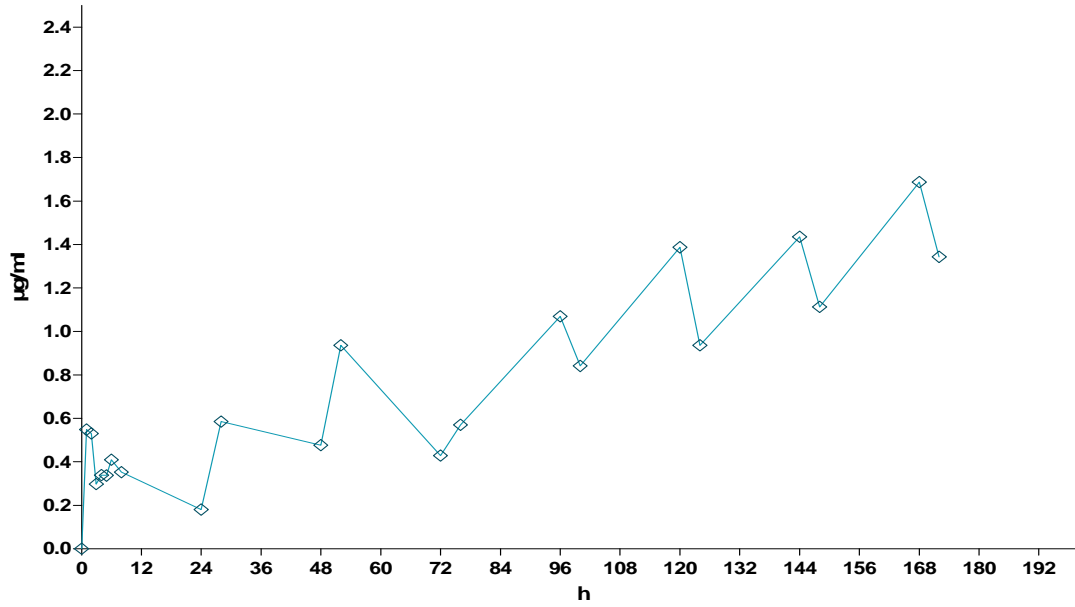


Abb. 16: Patient B: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Tag 1-8

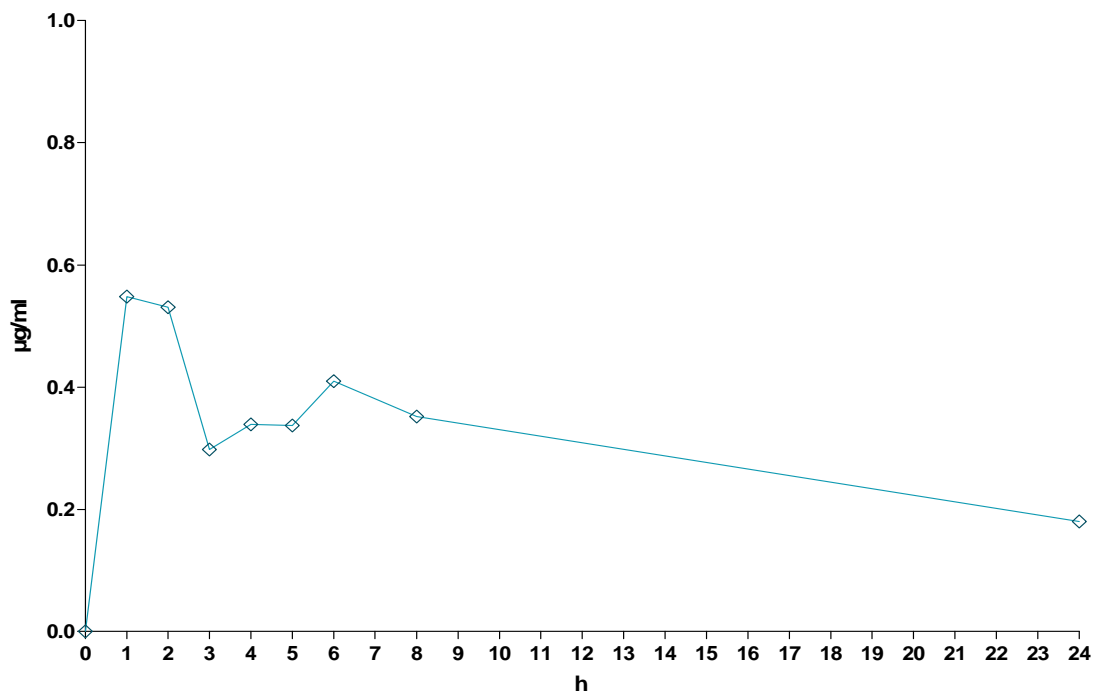


Abb. 17: Patient B: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Tag 1 0-24h

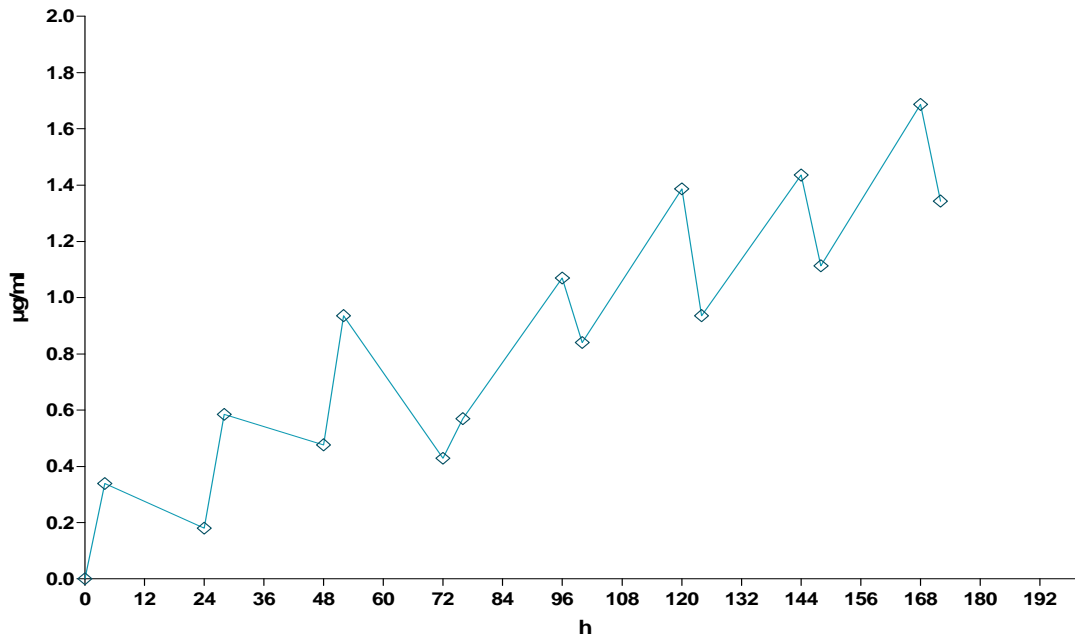


Abb. 18: Patient B: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Tag 1-8 through/peak

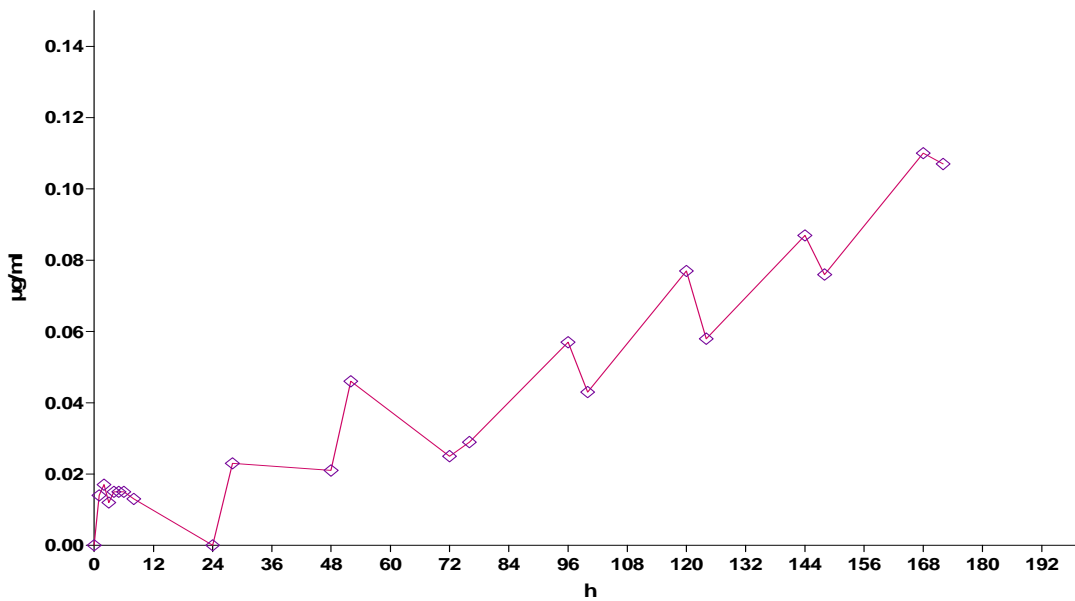


Abb. 19: Patient B: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Tag 1-8

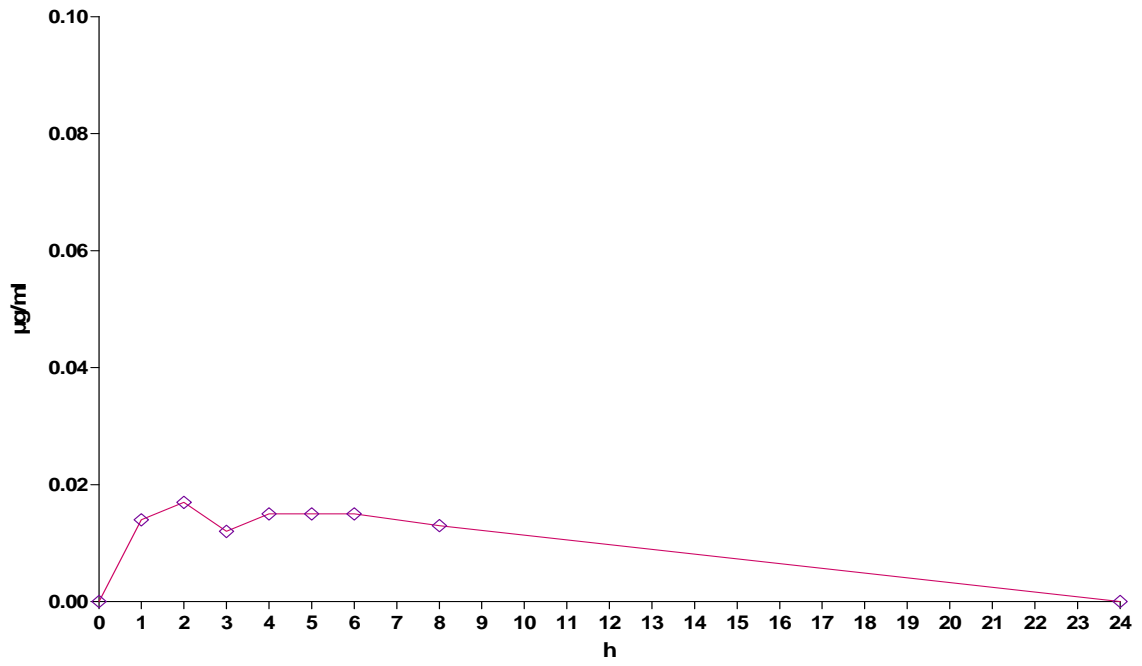


Abb. 20: Patient B: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Tag 1 0-24h

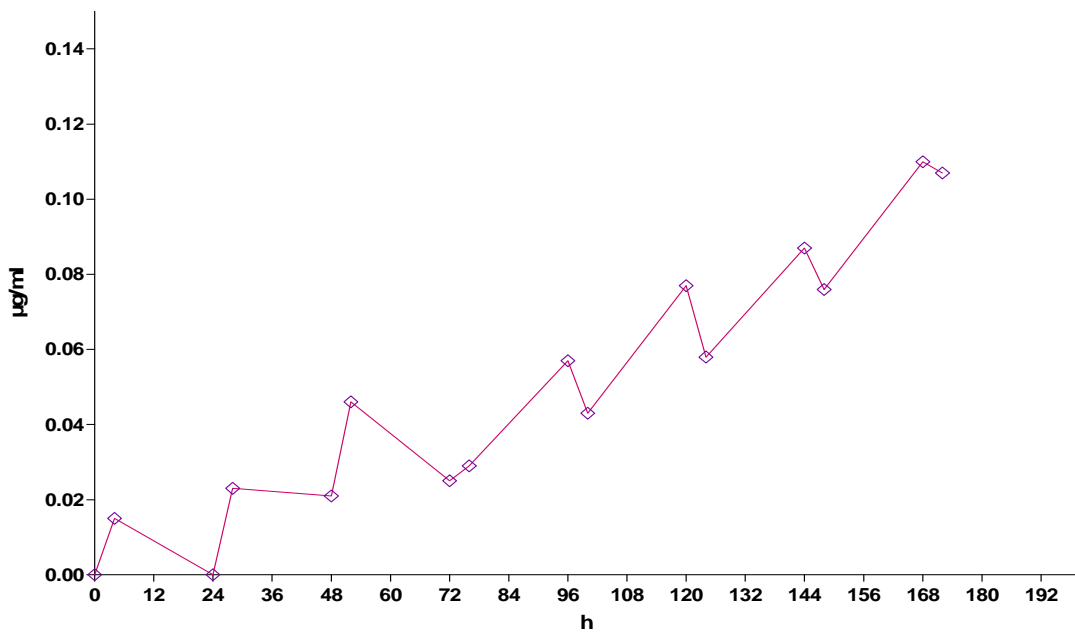


Abb. 21: Patient B: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Tag 1-8 through/peak

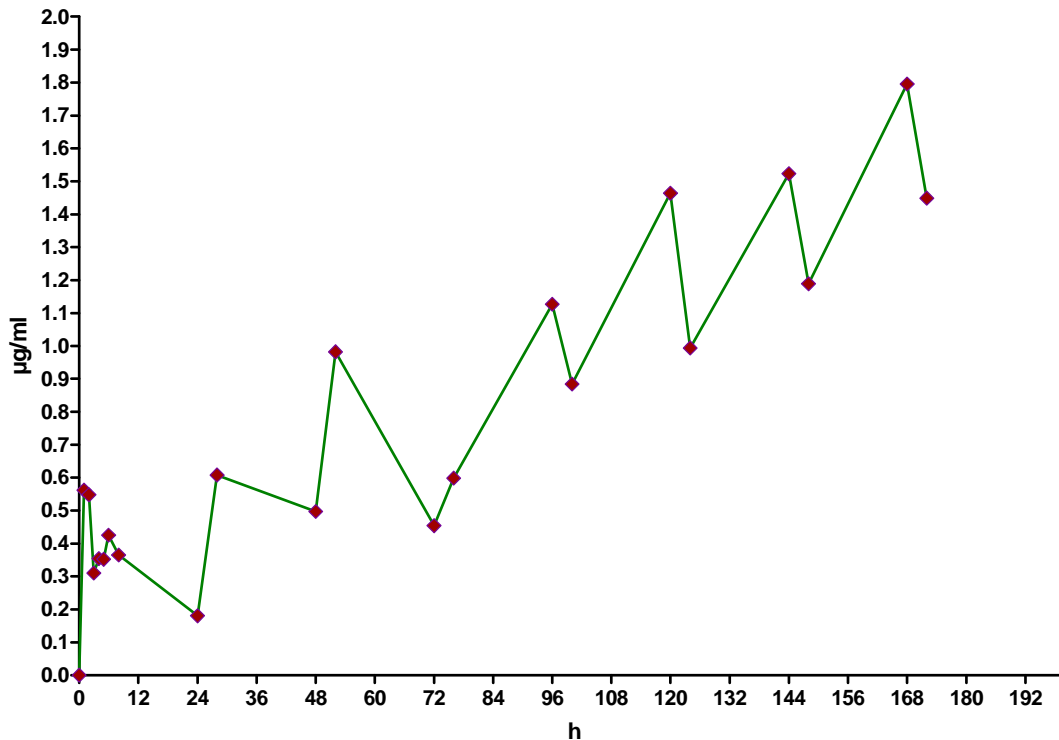


Abb. 22: Patient B: Plasmakonzentrationssummen-Zeit-Kurve von Erlotinib und OSI-420 Tag 1-8

4.2.5 Analyse

Während der CA19-9- stark und der GGT- Wert etwas erhöht ist, befinden sich die anderen Laborparameter im Normbereich. Wie bereits bei Patient A erreicht auch dieser Patient seine maximale Plasmakonzentration für Tag 1 bei Erlotinib nach 1 und bei OSI-420 nach 2 Stunden, jedoch wird in Summe die maximale Plasmakonzentration nach 1 Stunde erreicht. Die höchste Konzentration ist bei 172 Stunden (Tag 8) zu beobachten. Schuld an dem eher langsamen Anstieg der Plasmakonzentration könnte auch die gleichzeitige Gabe von Nexium® (Esomeprazol = Protonenpumpenhemmer) sein; diese führt nämlich, wie bereits besprochen, zu einer verminderten Resorption von Erlotinib und dadurch auch zu einer Senkung des Plasmaspiegels.

4.3 Patient C

4.3.1 Allgemein

Geburtsjahr: 1937

Geschlecht: männlich

Ethnizität: Kaukasier

Gewicht: 65 kg

Größe: 170 cm

Körperfläche: 1,75 m²

Eingenommene Arzneistoffe:

- Pantoloc® 20 mg BID (2 x täglich) p.o.

4.3.2 Laborparameter

Tab. 17: Laborparameter Tag 1,3,5,8

Laborwerte: (Tag 1)		Laborwerte: (Tag 3)	
Tumormarkerwerte		Tumormarkerwerte	
CEA	5,33 ng/l	CEA	3,85 ng/l
CA 19-9	509,5 kU/l	CA19-9	682,2 kU/ml
Protein	69 g/l	Protein	62 g/l
GGT	141 U/l	GGT	130 U/l
LDH	138 U/l	LDH	147 U/l
Laborwerte: (Tag 5)		Laborwerte: (Tag 8)	
Protein	66 g/l	Protein	69 g/l
GGT	128 U/l	GGT	146 U/l
LDH	141 U/l	LDH	131 U/l

4.3.3 Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte

Einnahmezeitpunkte am Tag 1: CCB morgens: 9:30; ERL: 11:30; BVC: 14:39; CCB abends: 17:45.

Tab. 18: Blutabnahmezeitpunkte Tag 1

T 1	0 h	08:55	2 h	13:34	4 h	15:31	6 h	17:08
	1 h	12:30	3 h	14:28	5 h	16:32	8 h	19:36

Tab. 19: Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte Tag 2-8

T 2	E: 10:35		T 3	E: 10:30		T 4	E: 10:00	
	0 h	10:30		0 h	10:35		0 h	10:00
	4 h	14:45		4 h	14:35		4 h	14:00
T 5	E: 10:10		T 6	E: 10:20		T 7	E: 10:02	
	0 h	10:05		0 h	10:17		0 h	10:00
	4 h	14:12		4 h	14:24		4 h	14:00
T 8	E: 10:10							
	0 h	10:05						
	4 h	14:05						

4.3.4 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven

Tab. 20: Patient C: Plasmakonzentrationen und Area Erlotinib und OSI-420

ERLO			1. Durchgang	2. Durchgang	1. & 2. DG	
area	area	time [h]	conc [$\mu\text{g/ml}$]	conc [$\mu\text{g/ml}$]	Mittelwert	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0,0	0,0	0	0,000	0,000	0,000	0,000
46,3	45,7	1	0,788	0,778	0,783	0,805
93,7	96,7	2	1,595	1,646	1,620	1,681
81,3	81,0	3	1,384	1,378	1,381	1,438
84,3	85,6	4	1,435	1,457	1,446	1,518
77,7	78,2	5	1,322	1,331	1,327	1,393
79,4	78,9	6	1,351	1,343	1,347	1,416
0,0	0,0	8	0,000	0,000	0,000	0,000
24,9	45,7	24	0,424	0,778	0,601	0,627
85,3	96,7	28	1,452	1,646	1,549	1,609
40,5	81,0	48	0,689	1,378	1,034	1,071
132,2	85,6	52	2,250	1,457	1,853	1,972
68,9	78,2	72	1,173	1,331	1,252	1,322
126,7	78,9	76	2,156	1,343	1,749	1,847
91,2	90,1	96	1,552	1,533	1,543	1,628
167,9	162,3	100	2,857	2,762	2,810	2,954
90,5	90,9	120	1,540	1,547	1,544	1,642
169,7	166,7	124	2,888	2,837	2,862	3,014
82,5	81,6	144	1,404	1,389	1,396	1,492
125,3	122,2	148	2,132	2,080	2,106	2,217
77,4	75,5	168	1,317	1,285	1,301	1,386
134,2	133,5	172	2,284	2,272	2,278	2,398

OSI			1. Durchgang	2. Durchgang	1. & 2. DG
area	area	time [h]	conc [$\mu\text{g/ml}$]	conc [$\mu\text{g/ml}$]	Mittelwert
0,0	0,0	0	0,000	0,000	0,000
2,4	2,1	1	0,024	0,021	0,022
6,1	6,2	2	0,061	0,062	0,061
5,6	5,9	3	0,056	0,059	0,057
7,1	7,4	4	0,071	0,074	0,072
6,3	7,1	5	0,063	0,071	0,067
6,5	7,3	6	0,065	0,073	0,069
0,0	0,0	8	0,000	0,000	0,000
2,6	2,7	24	0,026	0,027	0,026
6,2	5,9	28	0,062	0,059	0,060
3,7	3,8	48	0,037	0,038	0,037
12,3	11,5	52	0,122	0,115	0,118
7,2	6,9	72	0,072	0,069	0,070
9,8	9,8	76	0,098	0,098	0,098
8,4	8,7	96	0,084	0,087	0,085
14,7	14,2	100	0,146	0,141	0,144
9,4	10,3	120	0,094	0,103	0,098
15,3	15,2	124	0,152	0,151	0,152
9,9	9,3	144	0,099	0,093	0,096
11,2	11,0	148	0,112	0,110	0,111
8,6	8,5	168	0,086	0,085	0,085
12,0	12,1	172	0,119	0,120	0,120

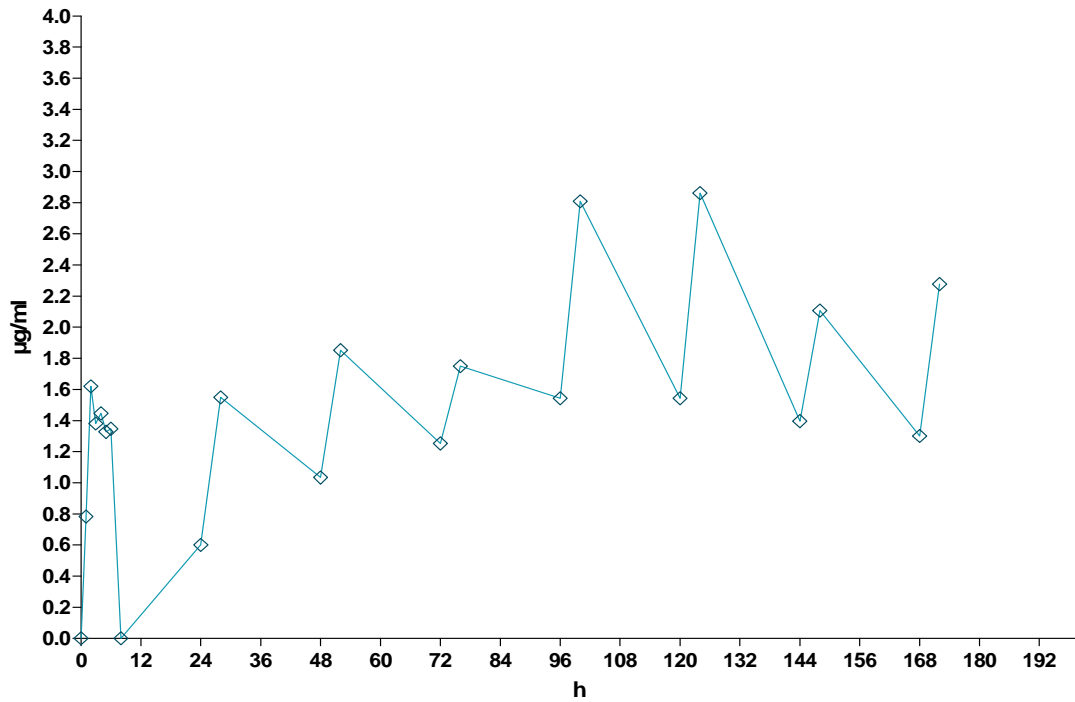


Abb. 23: Patient C: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Tag 1-8

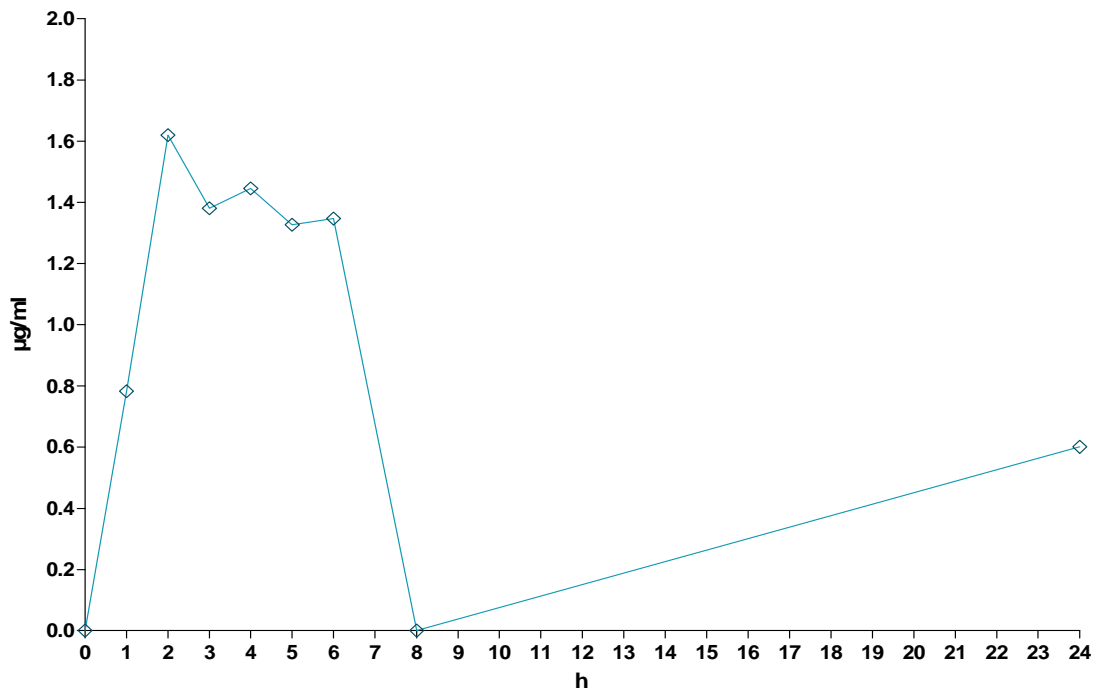


Abb. 24: Patient C: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Tag 1 0-24h

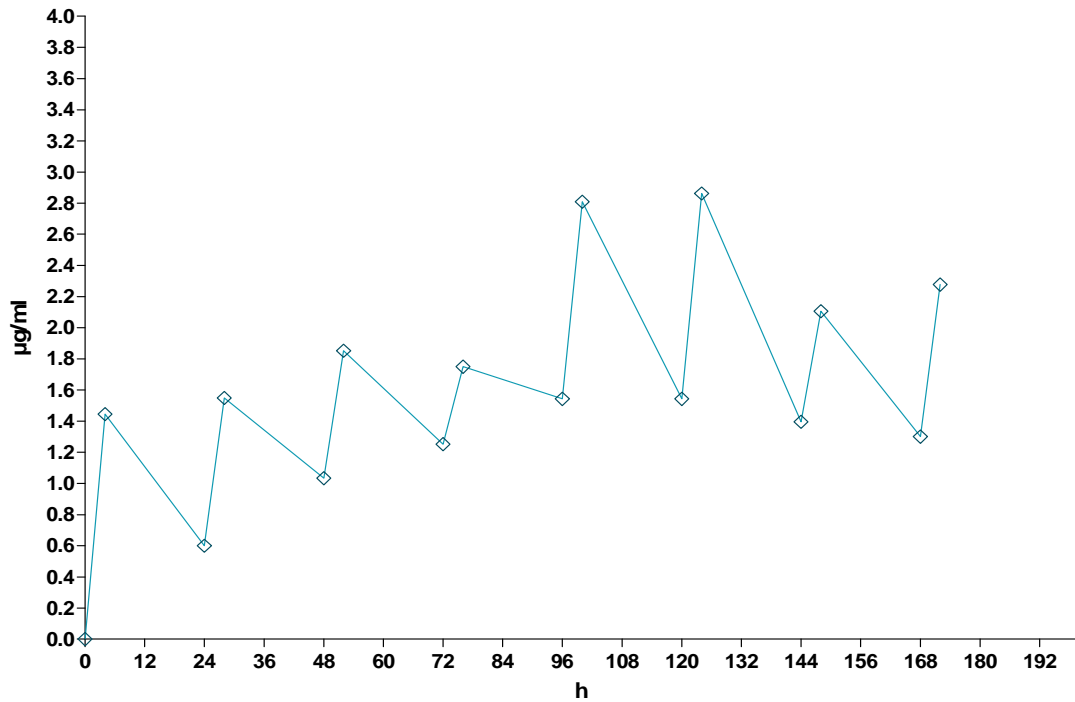


Abb. 25: Patient C: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Tag 1-8 through/peak

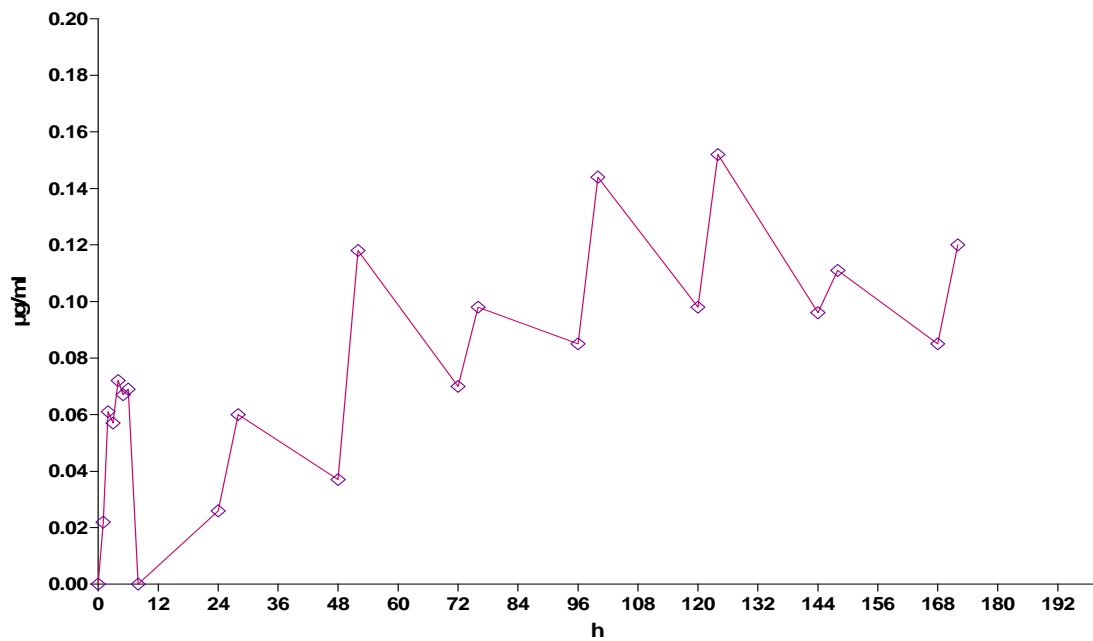


Abb. 26: Patient C: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Tag 1-8

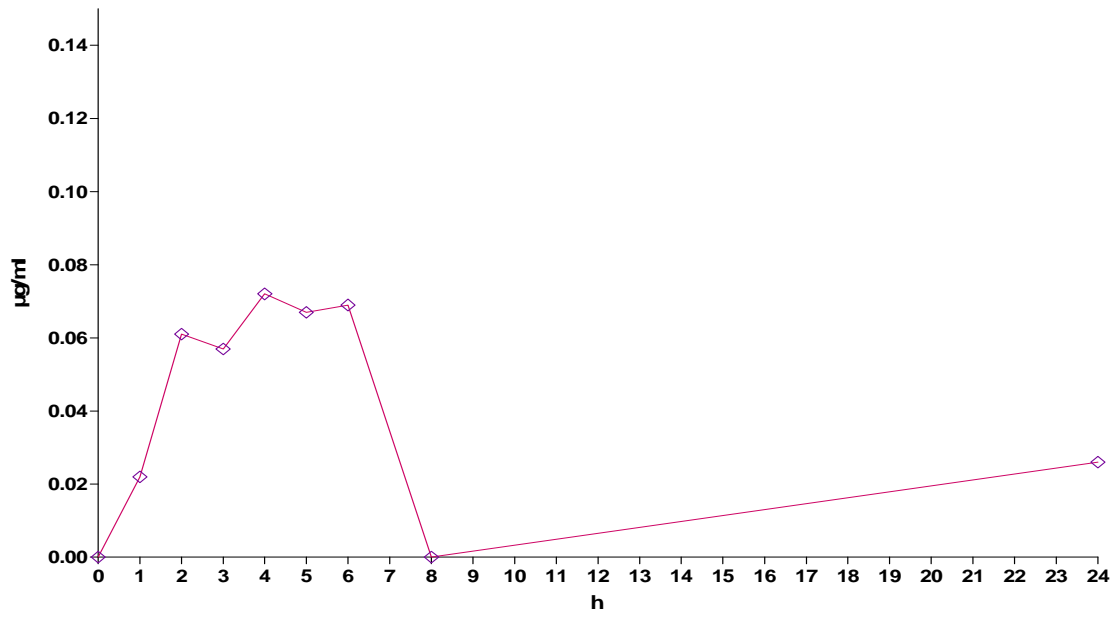


Abb. 27: Patient C: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Tag 1 0-24h

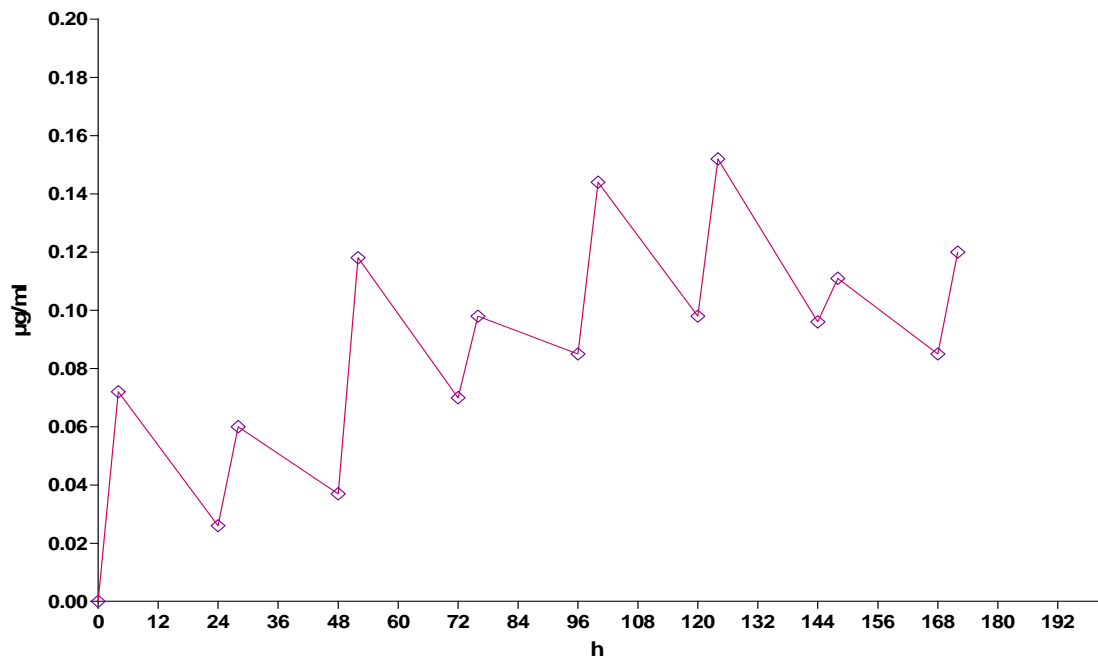


Abb. 28: Patient C: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Tag 1-8 through/peak

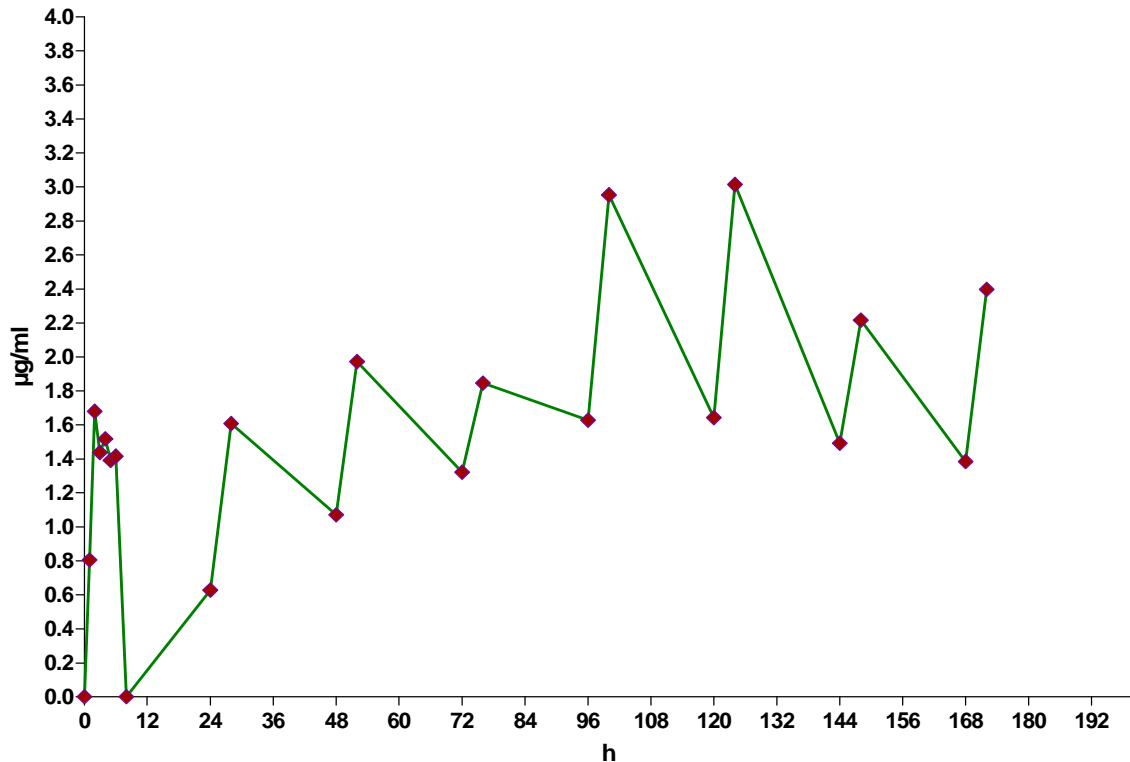


Abb. 29: Patient C: Plasmakonzentrationssummen-Zeit-Kurve von Erlotinib und OSI-420 Tag 1-8

4.3.5 Analyse

Wie bereits bei Patient B sind auch bei diesem Patienten die Laborparameter CA-19-9 und GGT erhöht und man kann zusätzlich auch einen erhöhten CEA-Wert am Tag 1 feststellen, der allerdings am Tag 3 etwas sinkt. Die anderen Parameter bewegen sich im Normbereich.

Bei diesem Patienten ist, entgegen den Patienten A und B, die maximale Plasmakonzentration (Summe: Erlotinib und OSI-420) am Tag 1 nach ca. 2 Stunden erreicht. Jedoch ist hier zu beachten, dass Erlotinib seine höchste Konzentration am Tag 1 nach 2 und OSI-420 nach 4 Stunden erreicht.

Weshalb bei Stunde 8 keine Ergebnisse erzielt werden konnten, ist nicht beurteilbar, da die Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte bei diesem Patienten laut vorhandenen Daten eingehalten wurden. Die maximale Plasmakonzentration befindet sich bei Stunde 124, jedoch kommt es anschließend zu einem gemäßigten Abfall der Werte. Ein ähnlicher Verlauf ist auch zwischen Stunde 52 und 100 zu beobachten. Da hier 2 x täglich Protonenpumpenhemmer (Pantoloc®) eingenommen wurden, könnte es auch hier zu einer Senkung des Plasmaspiegels gekommen sein.

4.4 Patient D

4.4.1 Allgemein

Geburtsjahr: 1952

Geschlecht: weiblich

Ethnizität: Kaukasier

Gewicht: 55,8 kg

Größe: 170 cm

Körperfläche: 1,65 m²

Eingenommene Arzneistoffe:

- Nexium® 40 mg QD p.o.

4.4.2 Laborparameter

Tab. 21: Laborparameter Tag 1

Laborwerte: (Tag1)	
Tumormarkerwerte:	
CA19-9:	28462 kU/l
Protein:	69 g/l
GGT:	164 U/l
LDH:	272 U/l

Tab. 22: Laborparameter Tag 3,5,8

Laborwerte: (Tag 3)		Laborwerte: (Tag 5)		Laborwerte: (Tag 8)	
Protein:	67 g/l	Protein:	74 g/l	Protein:	71 g/l
GGT:	155 U/l	GGT:	174 U/l	GGT:	189 U/l
LDH:	266 U/l	LDH:	267 U/l	LDH:	260 U/l

4.4.3 Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte

Einnahmezeitpunkte am Tag 1: CCB morgens: 9:08; ERL: 11:15; BVC: 14:16; CCB abends: 18:14.

Tab. 23: Blutabnahmezeitpunkte Tag 1

T 1	0 h	08:45	2 h	13:09	4 h	15:07	6 h	17:06
	1 h	12:07	3 h	14:06	5 h	16:08	8 h	18:50

Tab. 24: Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte Tag 2-8

T 2	E: 10:40		T 3	E: 10:45		T 4	E: 10:45	
	0 h	10:35		0 h	10:45		0 h	10:35
	4 h	14:42		4 h	14:49		4 h	14:47
T 5	E: 10:38		T 6	E: 10:55		T 7	E: 10:45	
	0 h	10:25		0 h	10:47		0 h	10:26
	4 h	14:49		4 h	15:08		4 h	14:30

4.4.4 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven

Tab. 25: Patient D: Plasmakonzentrationen und Area Erlotinib und OSI-420

ERLO			1. Durchgang	2. Durchgang	1.& 2. DG	
area	area	time [h]	conc [$\mu\text{g/ml}$]	conc [$\mu\text{g/ml}$]	Mittelwert	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0,0	0,0	0	0,000	0,000	0,000	0,000
59,4	64,2	1	1,011	1,093	1,052	1,083
53,6	60,6	2	0,912	1,031	0,972	1,005
49,5	54,3	3	0,842	0,924	0,883	0,912
42,9	42,8	4	0,730	0,728	0,729	0,751
45,2	45,6	5	0,769	0,776	0,773	0,796
40,5	41,4	6	0,689	0,705	0,697	0,715
45,2	43,5	8	0,769	0,740	0,755	0,775
27,8	26,9	24	0,473	0,458	0,465	0,477
54,5	55,1	28	0,928	0,938	0,933	0,956
42,7	41,6	48	0,727	0,708	0,717	0,735
77,3	74,6	52	1,316	1,270	1,293	1,327
49,5	47,8	72	0,842	0,813	0,828	0,854
110,9	109,7	76	1,887	1,867	1,877	1,953
61,4	61,8	96	1,045	1,052	1,048	1,078
126,0	133,8	100	2,144	2,277	2,211	2,303
49,0	49,7	120	0,834	0,846	0,840	0,862
115,7	109,6	124	1,969	1,865	1,917	1,983
53,2	53,2	144	0,905	0,905	0,905	0,932
101,3	102,9	148	1,724	1,751	1,738	1,801
119,1	118,7	168	2,027	2,020	2,023	2,093
OSI			1. Durchgang	2. Durchgang	1. & 2. DG	
area	area	time [h]	conc [$\mu\text{g/ml}$]	conc [$\mu\text{g/ml}$]	Mittelwert	
0,0	0,0	0	0,000	0,000	0,000	
3,3	2,9	1	0,033	0,029	0,031	
3,4	3,3	2	0,034	0,033	0,033	
2,9	2,9	3	0,029	0,029	0,029	

2,5	1,8	4	0,025	0,018	0,021
2,5	2,1	5	0,025	0,021	0,023
2,0	1,7	6	0,020	0,017	0,018
2,2	1,9	8	0,022	0,019	0,020
1,4	1,0	24	0,014	0,010	0,012
2,3	2,4	28	0,023	0,024	0,023
1,9	1,7	48	0,019	0,017	0,018
3,5	3,4	52	0,035	0,034	0,034
2,7	2,6	72	0,027	0,026	0,026
7,5	7,7	76	0,075	0,077	0,076
3,2	2,7	96	0,032	0,027	0,029
9,2	9,3	100	0,092	0,093	0,092
2,3	2,2	120	0,023	0,022	0,022
7,2	6,1	124	0,072	0,061	0,066
2,7	2,6	144	0,027	0,026	0,026
6,4	6,4	148	0,064	0,064	0,064
7,1	6,9	168	0,071	0,069	0,070

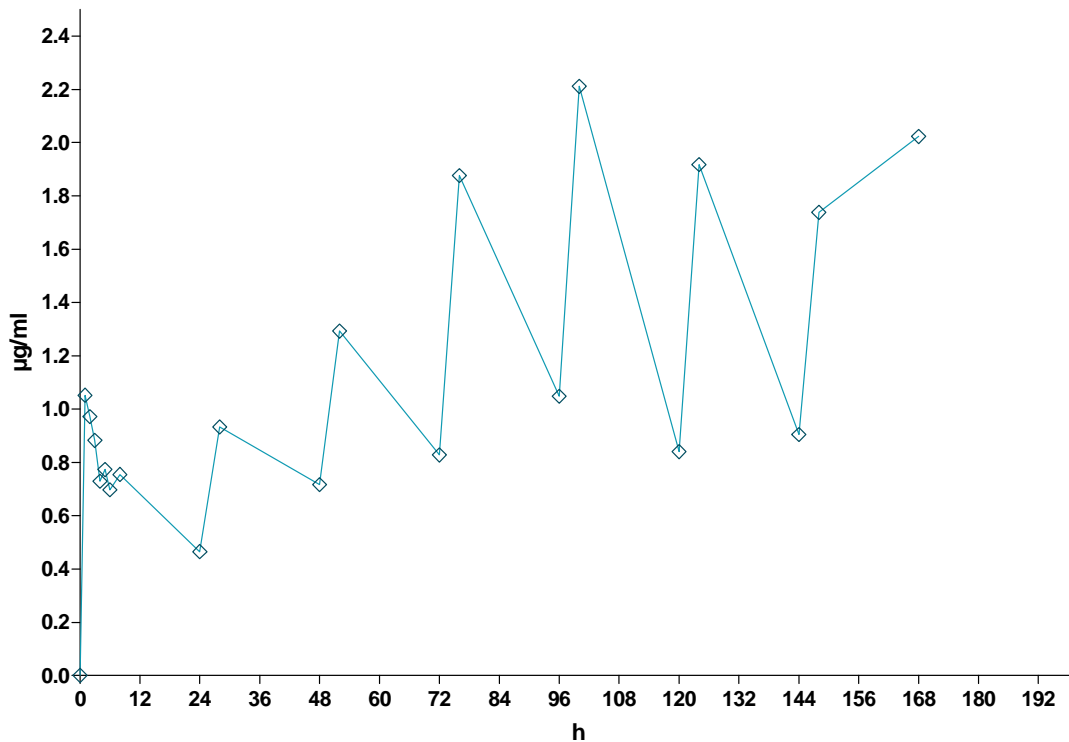


Abb. 30: Patient D: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Tag 1-8

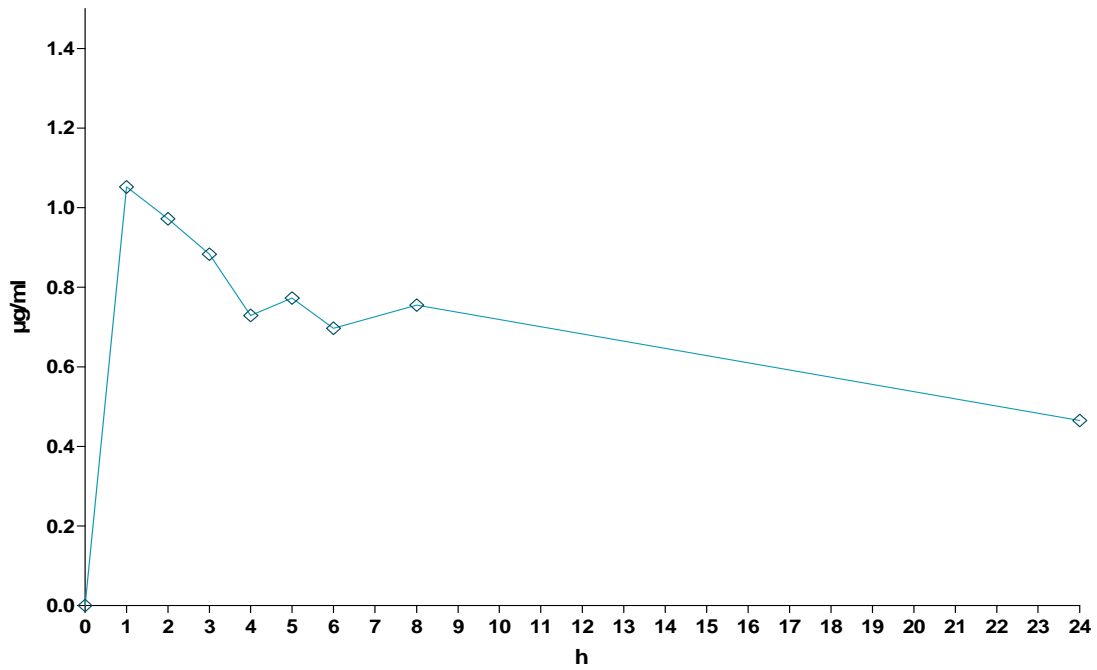


Abb. 31: Patient D: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Tag 1 0-24h

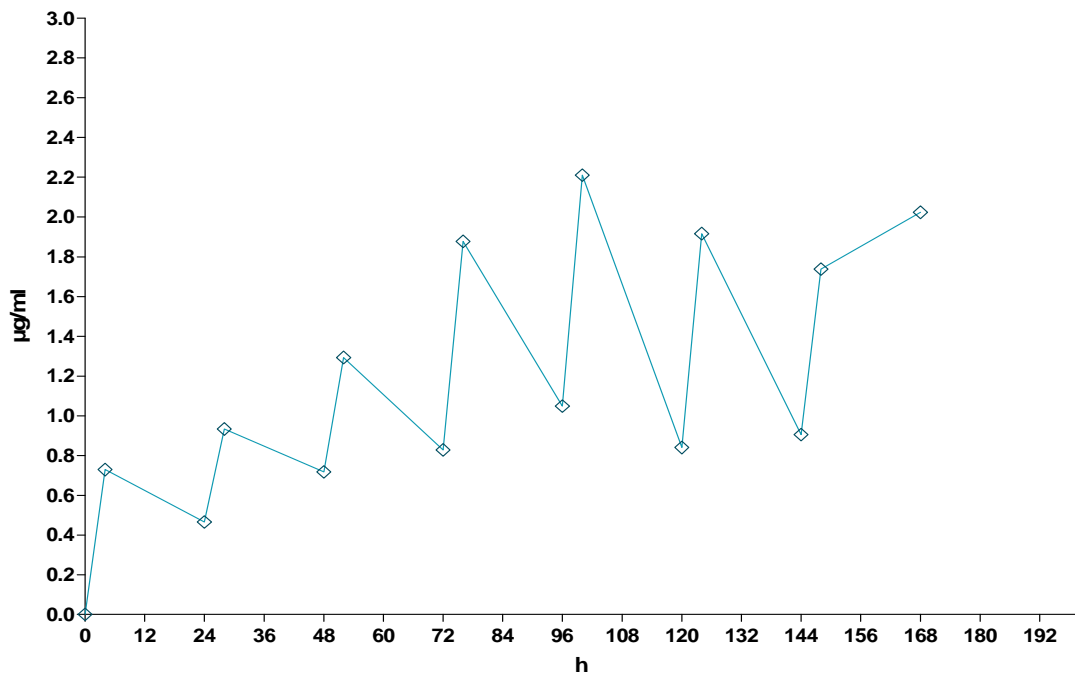


Abb. 32: Patient D: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Tag 1-8 through/peak

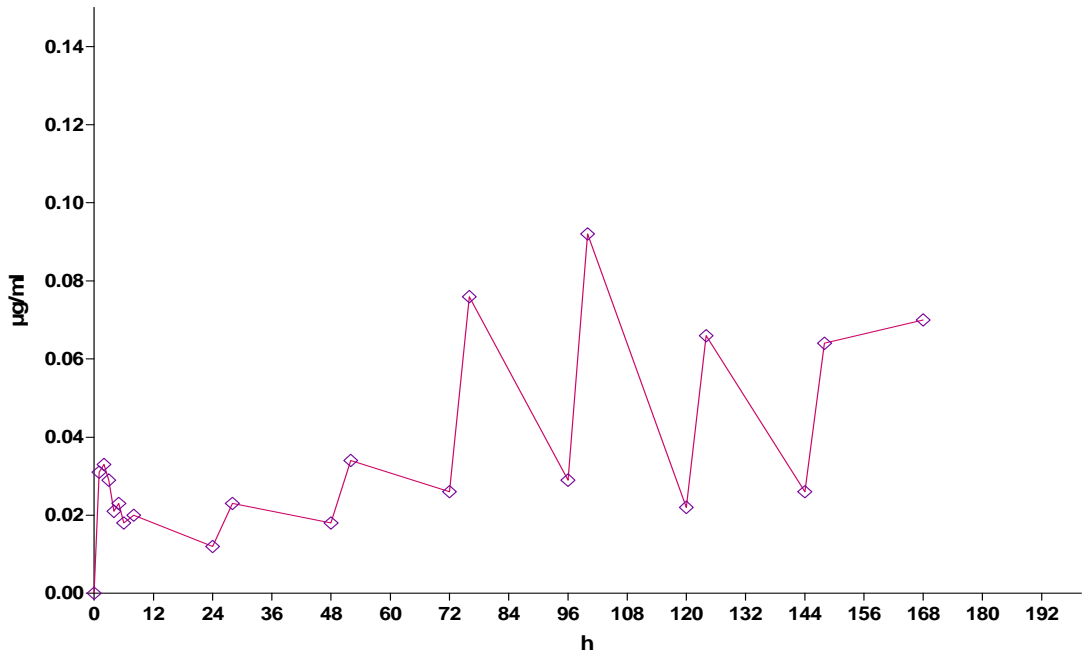


Abb. 33: Patient D: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Tag 1-8

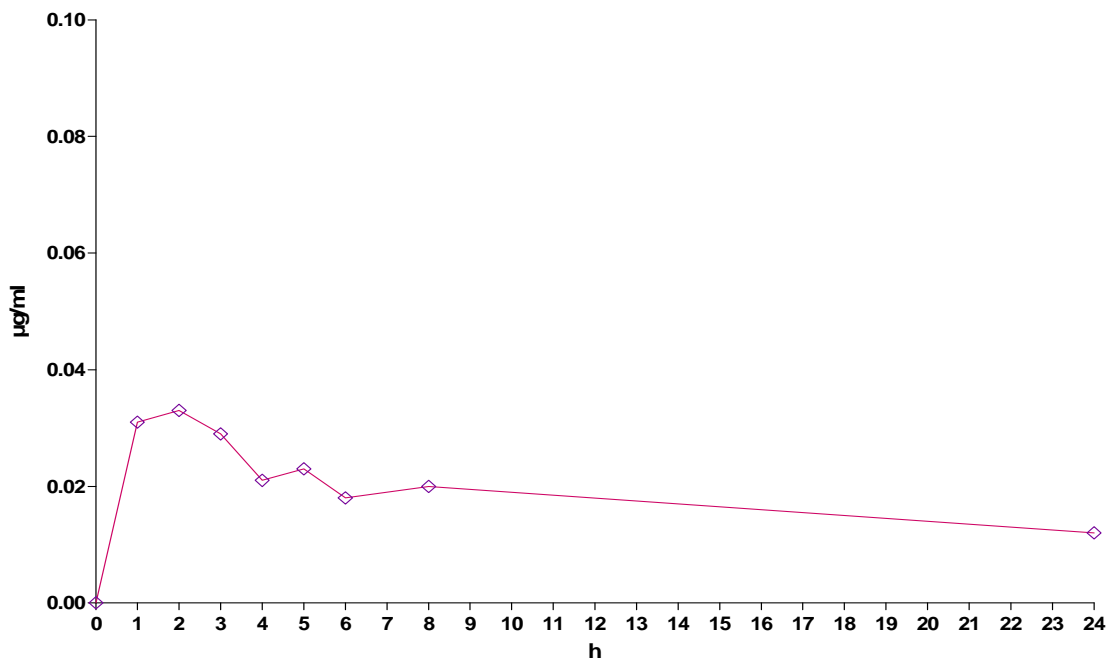


Abb. 34: Patient D: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Tag 1 0-24h

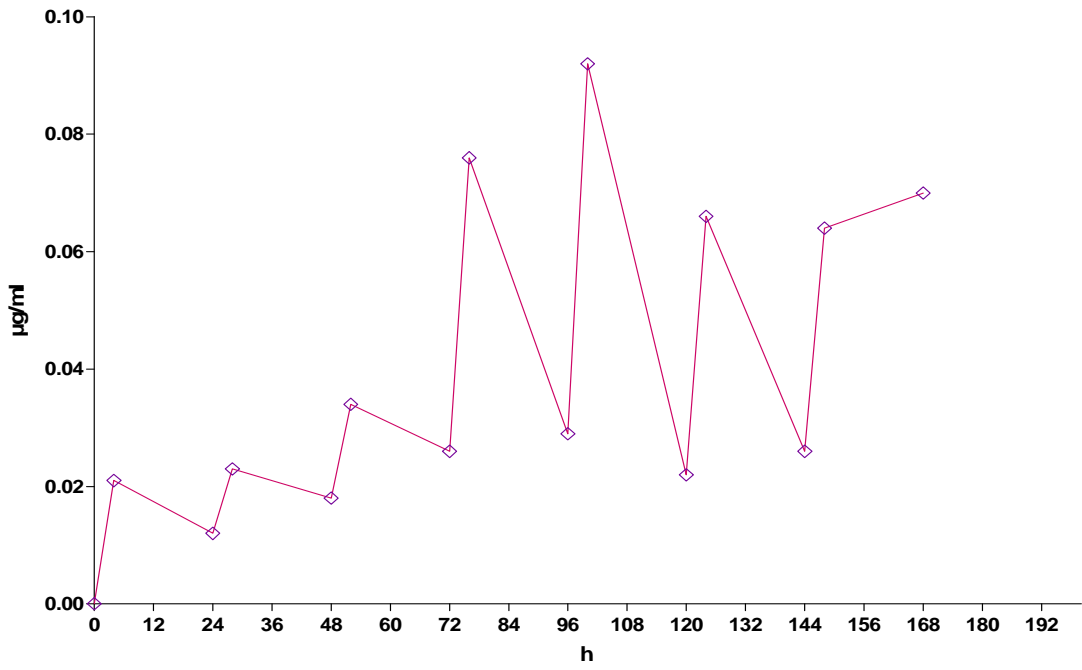


Abb. 35: Patient D: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Tag 1-8 through/peak

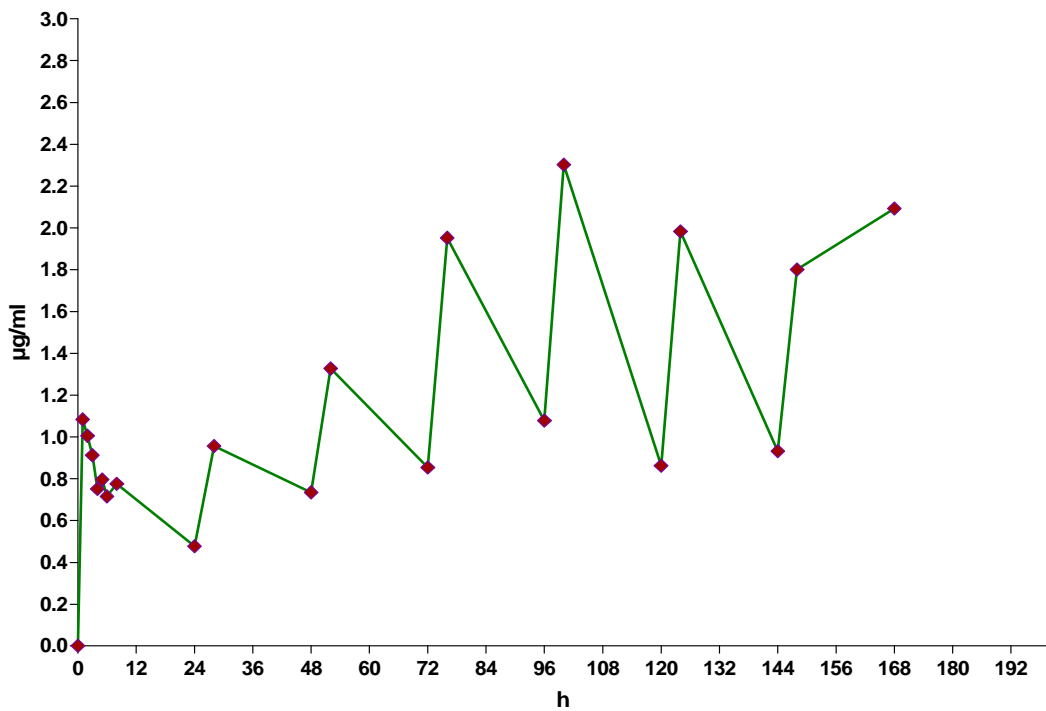


Abb. 36: Patient D: Plasmakonzentrationssummen-Zeit-Kurve von Erlotinib und OSI-420 Tag 1-8

4.4.5 Analyse

Der CA 19-9-Wert ist hier enorm erhöht und auch GGT und LDH liegen über ihren Normbereich. Der Proteinwert ist unauffällig. Die maximale Konzentration wird bei diesem Patienten am Tag 1 nach 1 Stunde erreicht, dabei wird die höchste Konzentration von OSI-420, wie bereits bei Patient A und B, nach ca. 1 und bei Erlotinib nach ca. 2 Stunden gemessen. Die maximale Plasmakonzentration wird wie bereits bei Patient A am Tag 5 bei Stunde 100 erreicht. Anschließend kommt es am Tag 6 zu einem Abfall der Kurve, die am Tag 7 langsam wieder ansteigt. Da die Plasmaproben von Tag 8 fehlten, konnten sie nicht analysiert werden. Auch dieser Patient bekommt täglich einen Protonenpumpenhemmer.

4.5 Patient E

4.5.1 Allgemein

Geburtsjahr: 1963

Geschlecht: männlich

Ethnizität: Kaukasier

Gewicht: 90,0 kg

Größe: 186 cm

Körperfläche: 2,22 m²

Eingenommene Arzneistoffe:

- Lansoprazol 30 mg 2x täglich p.o.

4.5.2 Laborparameter

Tab. 26: Laborparameter Tag 1

Laborwerte: (Tag 1)	
Tumormarkerwerte:	
CEA:	14,16 ng/l
CA19-9:	2,72 kU/l
Protein:	7,3 g/l
GGT:	2391 U/l
LDH:	186 U/l

4.5.3 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven

Tab. 27: Patient E: Plasmakonzentrationen und Area Erlotinib

ERLO			1. Durchgang	2. Durchgang	1. & 2. DG	
area	area	time [h]	conc [$\mu\text{g/ml}$]	conc [$\mu\text{g/ml}$]	Mittelwert	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0,0	0,0	0	0,000	0,000	0,000	0,000
4,0	3,6	1	0,068	0,061	0,065	0,065
22,3	22,3	2	0,380	0,380	0,380	0,398
38,4	36,0	3	0,654	0,613	0,633	0,673
44,7	43,7	4	0,761	0,744	0,752	0,805
90,8	90,2	5	1,545	1,535	1,540	1,649
84,5	87,1	6	1,438	1,482	1,460	1,575
68,2	67,5	8	1,161	1,149	1,155	1,260
4,1	4,5	24	0,070	0,077	0,073	0,073
42,3	41,0	28	0,720	0,698	0,709	0,770
0,0	0,0	48	0,000	0,000	0,000	0,000
77,2	77,2	52	1,314	1,314	1,314	1,437
4,7	4,7	72	0,080	0,080	0,080	0,080
65,2	65,6	76	1,110	1,116	1,113	1,198
10,9	11,6	96	0,186	0,197	0,191	0,205
64,4	65,6	100	1,096	1,116	1,106	1,152
49,0	49,4	120	0,834	0,841	0,837	0,909
161,8	162,8	124	2,754	2,771	2,762	2,897
50,6	51,7	144	0,861	0,880	0,870	0,960
265,7	267,4	148	4,522	4,551	4,536	4,852
43,3	42,9	168	0,737	0,730	0,733	0,808
256,5	260,2	172	4,365	4,428	4,397	4,732

Tab. 28: Patient E: Plasmakonzentrationen und Area OSI-420

OSI			1. Durchgang	2. Durchgang	1. & 2. DG
area	area	time [h]	conc [$\mu\text{g/ml}$]	conc [$\mu\text{g/ml}$]	Mittelwert
0,0	0,0	0	0,000	0,000	0,000
0,0	0,0	1	0,000	0,000	0,000
2,0	1,8	2	0,020	0,018	0,019
4,3	3,8	3	0,043	0,038	0,040
5,3	5,3	4	0,053	0,053	0,053
10,9	10,9	5	0,109	0,109	0,109
11,4	11,7	6	0,114	0,116	0,115

10,6	10,5	8	0,106	0,105	0,105
0,0	0,0	24	0,000	0,000	0,000
6,1	6,1	28	0,061	0,061	0,061
0,0	0,0	48	0,000	0,000	0,000
12,5	12,3	52	0,124	0,122	0,123
0,0	0,0	72	0,000	0,000	0,000
8,5	8,5	76	0,085	0,085	0,085
1,3	1,4	96	0,013	0,014	0,013
4,6	4,7	100	0,046	0,047	0,046
7,1	7,4	120	0,071	0,074	0,072
13,7	13,3	124	0,136	0,132	0,134
9,1	8,8	144	0,091	0,088	0,089
31,8	31,7	148	0,317	0,316	0,316
7,5	7,4	168	0,075	0,074	0,074
33,7	33,7	172	0,336	0,336	0,336

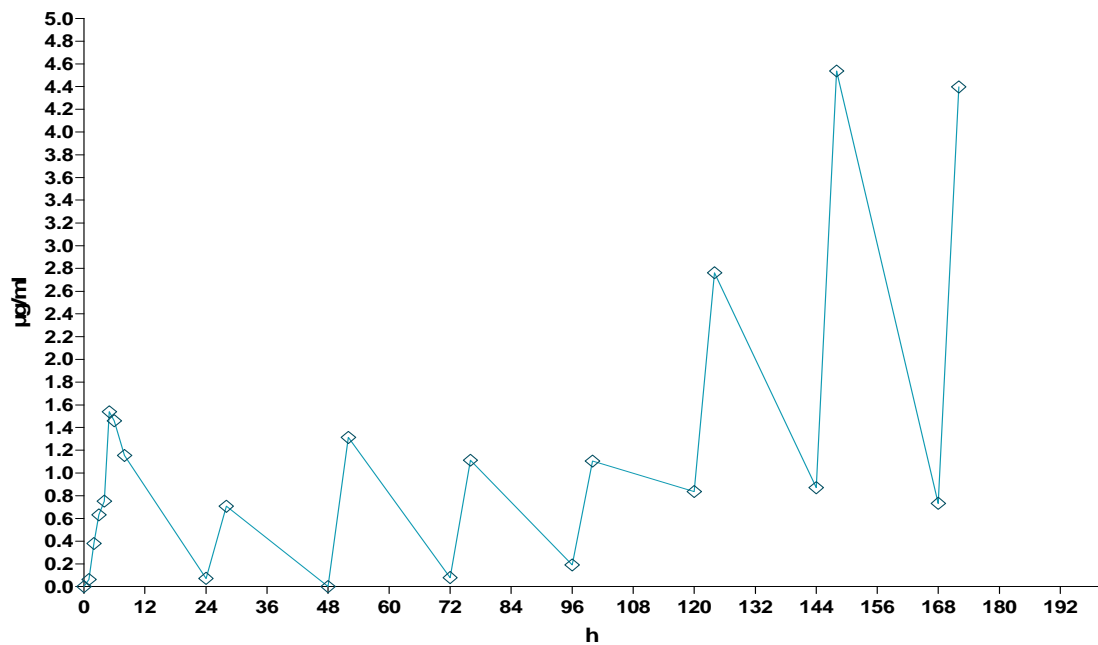


Abb. 37: Patient E: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Tag 1-8

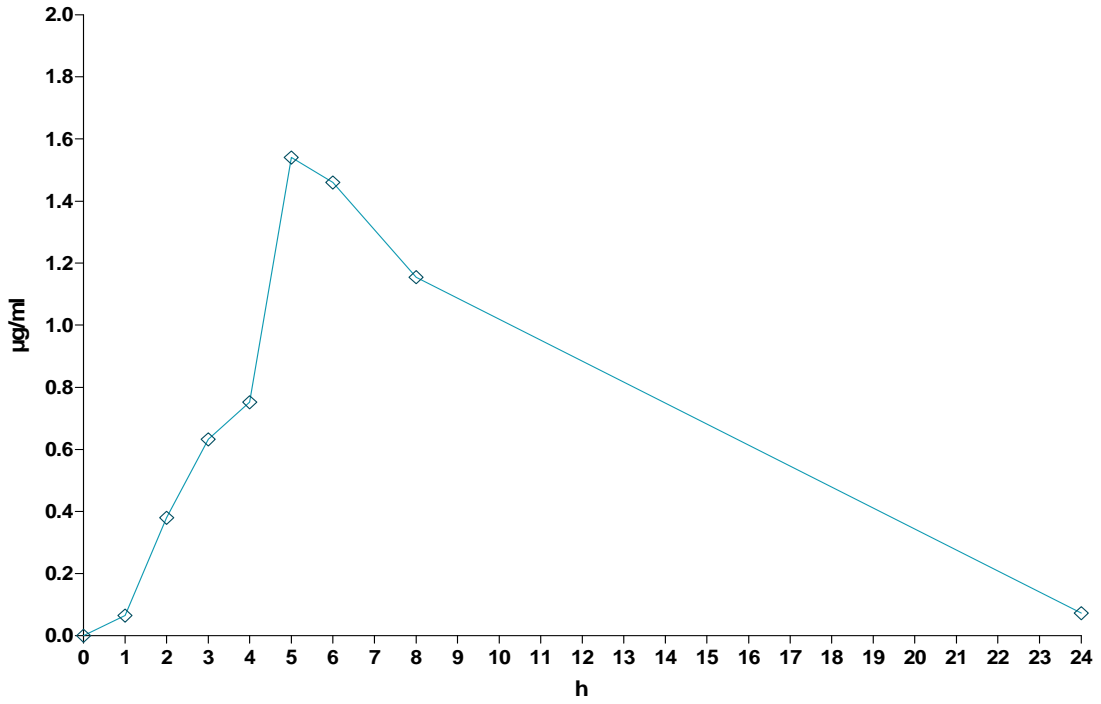


Abb. 38: Patient E: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Tag 1 0-24h

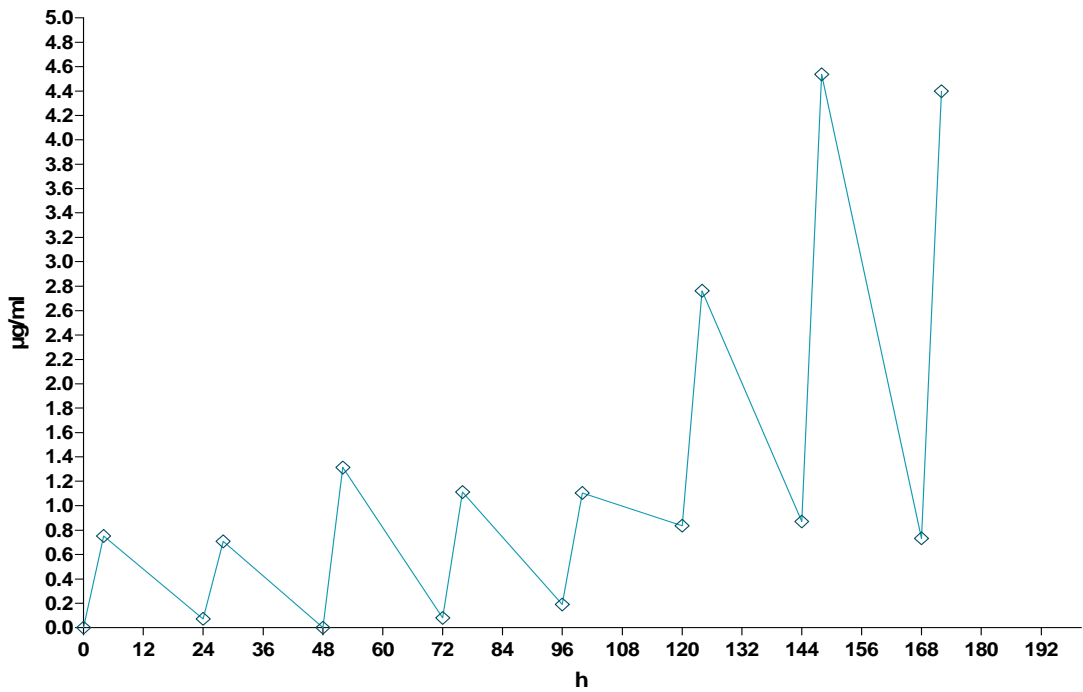


Abb. 39: Patient E: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Tag 1-8 through/peak

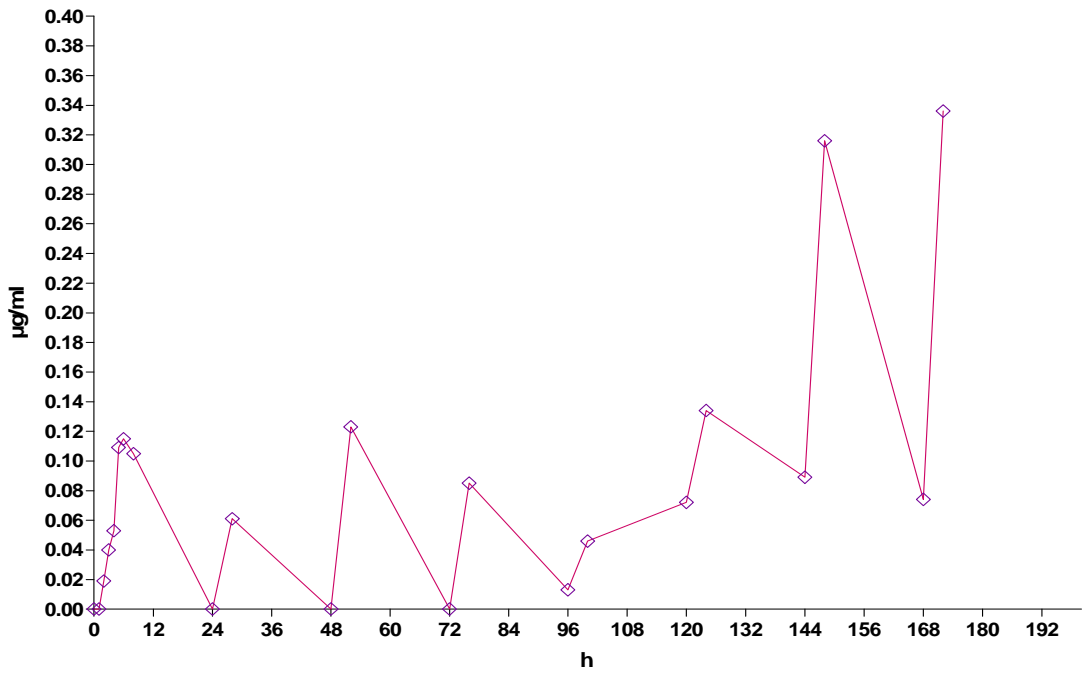


Abb. 40: Patient E: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Tag 1-8

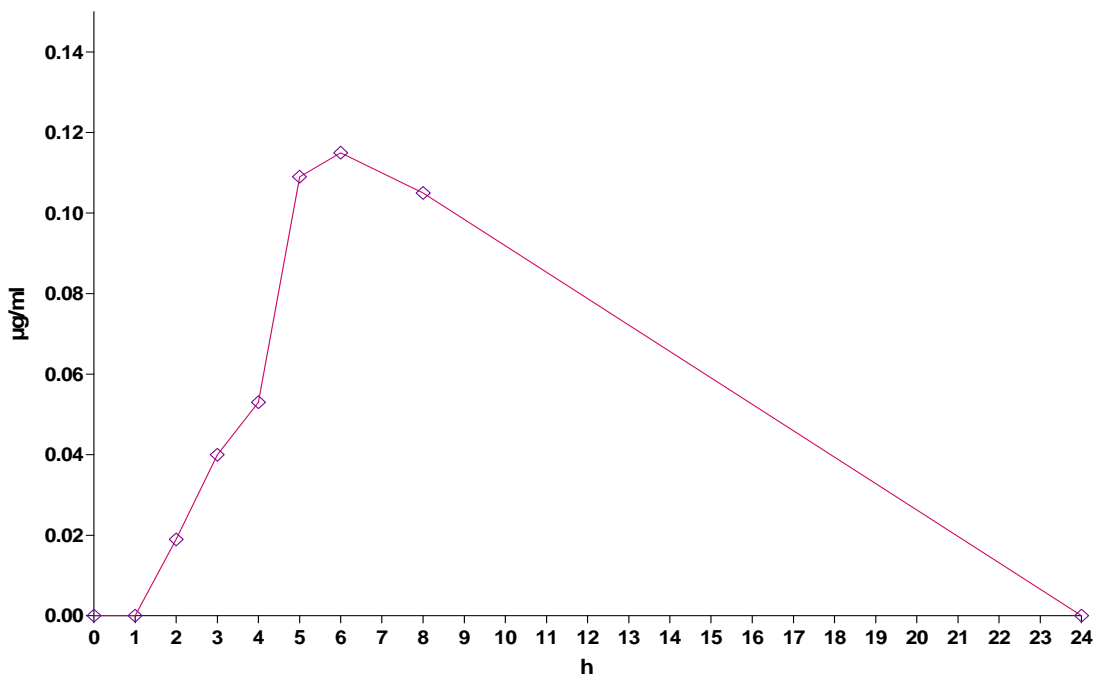


Abb. 41: Patient E: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Tag 1 0-24h

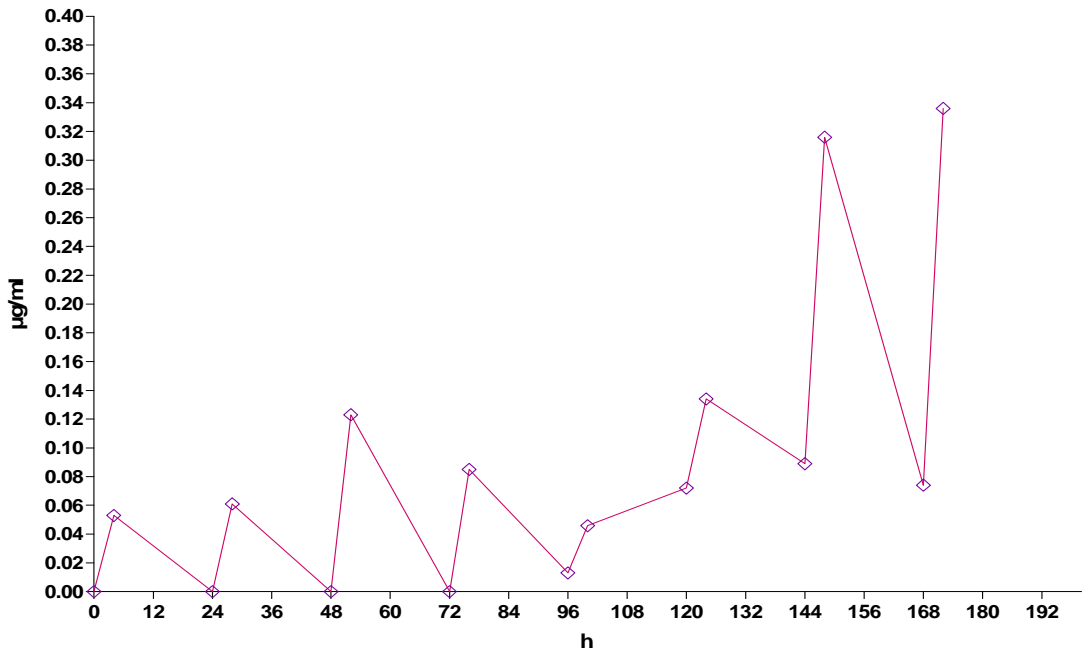


Abb. 42: Patient E: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Tag 1-8 0-4h

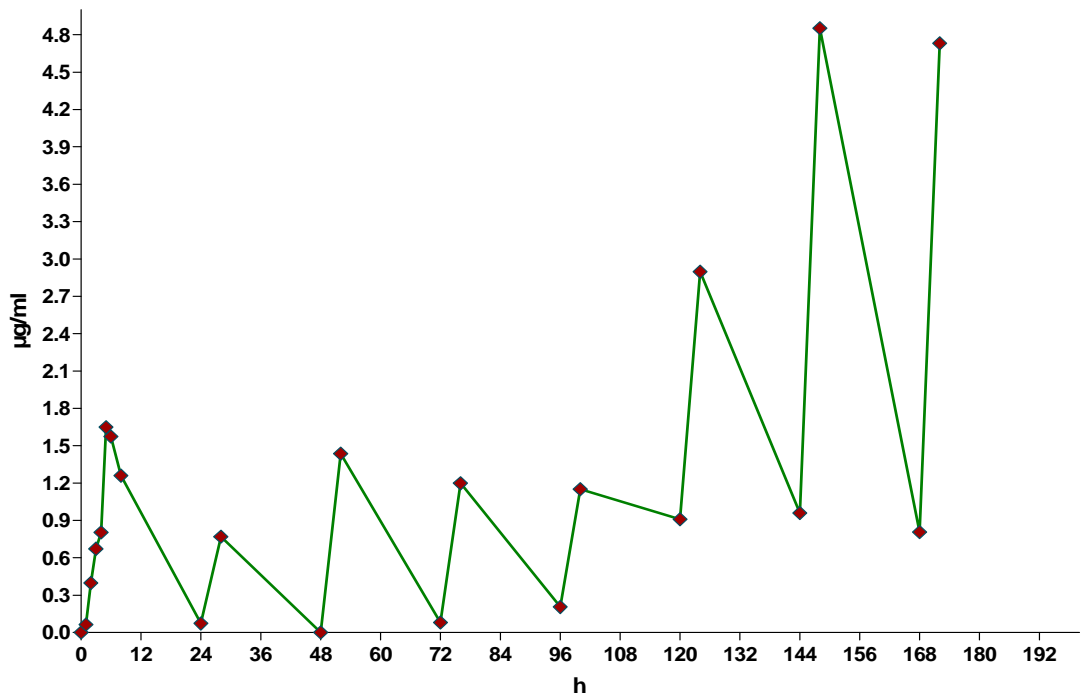


Abb. 43: Patient E: Plasmakonzentrationssummen-Zeit-Kurve von Erlotinib und OSI-420 Tag 1-8

4.5.4 Analyse

Die CEA- und GGT (!)-Werte sind stark erhöht, während sich die restlichen Parameter im Normbereich befinden. Die maximale Plasmakonzentration am Tag 1 ist bei Stunde 5 erreicht und OSI-420 hat seine höchste Konzentration bei Stunde 6. Die maximale Konzentration ist am Tag 7 bei Stunde 148, wo es plötzlich zu einem überproportionalen Anstieg kommt. Auch dieser Patient (wie bereits B-D) wird 2x täglich mit einem Protonenpumpenhemmer behandelt.

4.6 Pharmakokinetik

4.6.1 Pharmakokinetische Parameter

Siehe Tabelle 29 und 30

Tab. 29: Pharmakokinetische Parameter von Erlotinib

Erlotinib		E	D	C	B	A	mw	sd	vc	med
Rsq		0,9966	0,9053	0,9965	0,9946	0,988	0,97620538	0,040	4,08	0,995
Rsq_adjusted		0,995	0,8816	0,9947	0,9893	0,9841	0,96893077	0,049	5,06	0,989
Corr_XY		-0,9983	-0,9515	-0,9982	-0,9973	-0,994	-0,98786197	0,020	-2,07	-0,997
No_points_lambda_z		4	6	4	3	5	4,4	1,140	25,91	4,000
Lambda_z	1/hr	0,1648	0,0264	0,0434	0,0442	0,0845	0,07265461	0,056	76,75	0,044
Lambda_z_lower	hr	5	3	4	6	4	4,4	1,140	25,91	4,000
Lambda_z_upper	hr	24	24	24	24	24	24	0,000	0,00	24,000
HL_Lambda_z	hr	4,2049	26,2481	15,9715	15,6916	8,1987	14,0629647	8,461	60,16	15,692
Tlag	hr	0	0	0	0	0	0	0,000	0,00	0,000
Tmax	hr	5	1	2	1	1	2	1,732	86,60	1,000
Cmax	µg/mL	1,54	1,052	1,62	0,548	0,788	1,10959837	0,466	41,98	1,052
Cmax_D	µg/mL/mg	0,0154	0,0105	0,0162	0,0055	0,0079	0,01109598	0,005	41,95	0,011
Tlast	hr	24	24	24	24	24	24	0,000	0,00	24,000
Clast	µg/mL	0,073	0,465	0,601	0,180	0,066	0,27707897	0,243	87,63	0,180
AUClast	hr*µg/mL	16,539	15,9695	24,7625	7,115	5,563	13,9897484	7,822	55,91	15,970
AUCall	hr*µg/mL	16,539	15,9695	24,7625	7,115	5,563	13,9897484	7,822	55,91	15,970
AUCINF_obs	hr*µg/mL	16,9819	33,5781	38,6108	11,199	6,3437	21,3426122	14,096	66,05	16,982
AUCINF_D_obs	hr*µg/mL/mg	0,1698	0,3358	0,3861	0,112	0,0634	0,21341712	0,141	66,05	0,170
AUC_%Extrap_obs	%	2,6078	52,4407	35,8663	36,4674	12,3062	27,9376712	20,137	72,08	35,866
Vz_F_obs	mL	35723,1674	112775,753	59677,7431	202,153	186458,097	78967,3826	72703,805	92,07	59677,743
Cl_F_obs	mL/hr	5888,6395	2978,1317	2589,9516	8,9297	15763,7544	5445,88138	6133,129	112,62	2978,132
AUCINF_pred	hr*µg/mL	16,9896	33,5966	38,6223	11,1833	6,3262	21,343596	14,110	66,11	16,990
AUCINF_D_pred	hr*µg/mL/mg	0,1699	0,336	0,3862	0,1118	0,0633	0,21344656	0,141	66,10	0,170
AUC_%Extrap_pred	%	2,6524	52,4668	35,8855	36,3805	12,0645	27,8899484	20,171	72,32	35,886
Vz_F_pred	mL	35706,8144	112713,814	59659,8553	202,4292	186972,151	79051,0129	72890,315	92,21	59659,855
Cl_F_pred	mL/hr	5885,9439	2976,4961	2589,1753	8,9419	15807,2142	5453,55428	6151,616	112,80	2976,496
AUMClast	hr*hr*µg/mL	123,748	162,339	227,18	74,174	37,761	125,040455	74,213	59,35	123,748
AUMCINF_obs	hr*hr*µg/mL	137,063	1251,7469	878,6303	264,6364	65,7309	519,561493	520,163	100,12	264,636
AUMC_%Extrap_obs	%	9,7145	87,031	74,1438	71,9712	42,5522	57,0825491	31,083	54,45	71,971
AUMCINF_pred	hr*hr*µg/mL	137,2968	1252,8885	879,1749	263,9237	65,1061	519,677994	520,840	100,22	263,924
AUMC_%Extrap_pred	%	9,8683	87,0428	74,1599	71,8956	42,0008	56,9934714	31,086	54,54	71,896
MRTlast	hr	7,4822	10,1656	9,1744	10,4254	6,7879	8,8071069	1,615	18,34	9,174
MRTINF_obs	hr	8,0711	37,2787	22,7561	23,6313	10,3617	20,4197765	11,765	57,62	22,756
MRTINF_pred	hr	8,0812	37,2922	22,7634	23,5998	10,2915	20,405629	11,780	57,73	22,763

Tab. 30: Pharmakokinetische Parameter OSI-420

OSI-420		E	D	C	B	A	mw	sd	vc	med
Rsq		1	0,8128	0,9951	0,8929	0,9358	0,92731143	0,078	8,40	0,936
Rsq_adjusted		1	0,7661	0,9927	0,7857	0,9144	0,89178286	0,111	12,47	0,914
Corr_XY		-1	-0,9016	-0,9976	-0,9449	-0,9674	-0,96230224	0,041	-4,25	-0,967
No_points_lambda_z		2	6	4	3	5	4	1,581	39,53	4,000
Lambda_z	1/hr	0,0455	0,0337	0,0514	0,0511	0,2282	0,08198149	0,082	100,09	0,051
Lambda_z_lower	hr	6	3	4	5	2	4	1,581	39,53	4,000
Lambda_z_upper	hr	24	24	24	8	6	17,2	9,338	54,29	24,000
HL_Lambda_z	hr	15,2387	20,5849	13,4913	13,5625	3,0374	13,1829697	6,368	48,30	13,563
Tlag	hr	0	0	0	0	0	0	0,000	0,00	0,000
Tmax	hr	6	2	4	2	2	3,2	1,789	55,90	2,000
Cmax	µg/mL	0,115	0,033	0,072	0,017	0,023	0,05198544	0,041	79,32	0,033
Cmax_D	µg/mL/mg	0,0012	0,0003	0,0007	0,0002	0,0002	0,00051385	0,000	85,30	0,000
Tlast	hr	8	24	24	8	6	14	9,165	65,47	8,000
Clast	µg/mL	0,105	0,012	0,026	0,013	0,009	0,03298887	0,041	123,62	0,013
AUClast	hr*µg/mL	0,508	0,44	1,1685	0,1078	0,0815	0,46115765	0,439	95,26	0,440
AUCall	hr*µg/mL	0,508	0,44	1,1685	0,2113	0,0815	0,48186859	0,421	87,27	0,440
AUCINF_D_obs	hr*µg/mL/mg	0,0282	0,008	0,0167	0,0036	0,0012	0,01154213	0,011	95,55	0,008
AUC_%Extrap_obs	%	81,9628	44,7495	30,2205	70,1472	32,6107	51,9381306	23,076	44,43	44,750
AUCINF_pred	hr*µg/mL	2,8164	0,7872	1,6762	0,3637	0,1176	1,15221348	1,103	95,76	0,787
AUCINF_D_pred	hr*µg/mL/mg	0,0282	0,0079	0,0168	0,0036	0,0012	0,01154733	0,011	95,64	0,008
AUC_%Extrap_pred	%	81,9628	44,1062	30,2874	70,3608	30,7077	51,4849718	23,562	45,76	44,106
Vz_F_pred	mL	780598,495	3772544,98	1161213,41	5380,36	3725726,38	1889092,73	1748396,096	92,55	1161213,412
Cl_F_pred	mL/hr	35506,2166	127031,465	59659,9471	274,9765	850212,395	214537	358360,002	167,04	59659,947
AUMClast	hr*hr*µg/mL	2,809	4,289	10,487	0,457	0,233	3,65496245	4,175	114,24	2,809
AUMCINF_obs	hr*hr*µg/mL	72,0263	23,4254	32,4824	7,4388	0,6425	27,2030806	28,051	103,12	23,425
AUMC_%Extrap_obs	%	96,1	81,6908	67,7148	93,8591	63,7332	80,6195724	14,729	18,27	81,691
AUMCINF_pred	hr*hr*µg/mL	72,0263	22,9332	32,5521	7,5105	0,608	27,1260271	28,067	103,47	22,933
AUMC_%Extrap_pred	%	96,1	81,2979	67,784	93,918	61,6762	80,1551627	15,325	19,12	81,298
MRTlast	hr	5,5295	9,7477	8,9748	4,2380525	2,8589	6,2697905	2,988	47,66	5,530
MRTINF_obs	hr	25,5738	29,4151	19,3975	20,6024	5,3123	20,0602159	9,167	45,70	20,602
MRTINF_pred	hr	25,5738	29,1324	19,4206	20,6522	5,1691	19,9896221	9,154	45,79	20,652

Tab. 31: Zusammenfassung wichtiger Pharmakokinetischer Parameter von Erlotinib und OSI-420

		Erlotinib		OSI-420	
		mw	sd	mw	sd
Corr_XY		-0,988	0,020	-0,962	0,041
Lambda_z	1/hr	0,073	0,056	0,082	0,082
HL_Lambda_z	hr	14,1	8,5	13,2	6,4
Tmax	hr	2,0	1,7	3,2	1,8
Cmax	µg/mL	1,110	0,466	0,052	0,041
Cmax_D	µg/mL/mg	0,011	0,005	0,0005	0,0004
Clast	µg/mL	0,277	0,243	0,033	0,041
AUClast	hr*µg/mL	13,990	7,822	0,461	0,4393
AUCINF_obs	hr*µg/mL	21,34	14,09	1,15	1,10
Vz_F_obs	mL	78967,383	72703,805		
Cl_F_obs	mL/hr	5445,881	6133,129		
MRTlast	hr	8,807	1,6149	6,270	2,988

Tab. 32: Erklärung wichtiger Pharmakokinetischer Parameter [29]

Corr_XY	Bestimmt die Korrelation zwischen Zeit (X) & log Konzentration (Y) für die Punkte, die zur Berechnung der Lambda z herangezogen wurden.
Lambda_z	Bezeichnung für Geschwindigkeitskonstante 1.Ordnung, diese wird auch mit dem terminalen Abschnitt der Kurve in Verbindung gebracht.
HL_Lambda_z	Eliminationshalbwertszeit im NCA (Non-Compartment-Modell).
Tmax	Zeit, in der die höchst erreichbare Konzentration gemessen wird.
Cmax	Maximale Konzentration die im Plasma erreicht wird.
Cmax_D	D = dosisbereinigt
Clast	Konzentration, die zuletzt gemessen wurde
AUClast	Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve), von der ersten bis zur letzten Dosisgabe.
AUCINF_obs	AUC zum Dosiszeitpunkt, interpoliert gegen unendlich.
Vz_F_obs	Verteilungsvolumen der terminalen Eliminationsphase.
Cl_F_obs	Gesamtkörperclearance bei extravaskulärer Verabreichung.
MRTlast	Jene Zeit, in der bereits 63,2 % der verabreichten Dosis eliminiert sind.

4.6.2 Analyse der Daten

Erlotinib

Erlotinib wird ohne Verzögerung aus dem Darm resorbiert und erreicht seine maximale Plasmakonzentration (tmax) nach 2 Stunden. Die maximale Konzentration im Plasma beträgt im Durchschnitt 1,10 µg/ml und stimmt somit mit den Angaben in der aktuellen Literatur (1,39 µg/ml ±) überein. Die Eliminationshalbwertszeit von Erlotinib beträgt im Durchschnitt 14,06 Stunden, obwohl hier beachtet werden sollte, dass Patient E eine sehr niedrige (4,20 Stunden) und Patient D sehr hohe (26,24 Stunden) Eliminationshalbwertszeit hat. Die eher langsame Elimination ist womöglich auf die hohe Plasmaproteinbindung (ca. 95 %) zurückzuführen.

ren. Beim Verteilungsvolumen kann man eine starke Streuung der Ergebnisse beobachten, im Durchschnitt beträgt sie etwa 78967 ml. AUC 0-24 beträgt 21,34 h*µg/ml und stimmt ebenfalls mit den Daten in der Literatur überein (22,3 h*µg/ml ±). [30]

OSI-420

Die Metabolisierung von Erlotinib erfolgt zum größten Teil in der Leber über das Cytochrom CYP3A4 und verläuft sehr intensiv. Es wurden bisher 14 Metaboliten entdeckt, wobei OSI-420 aufgrund seiner sehr ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften zu Erlotinib, der Bedeutendste ist. Die maximale Plasmakonzentration wird im Durchschnitt nach ca. 3,2 Stunden erreicht und beträgt 0,05 µg/ml.

4.7 Zusammenfassung

Bei der Beurteilung der maximalen Plasmakonzentration (Cmax) im Dose-Level 1 zu 2 zeigte sich, dass es bei der Steigerung der Dosis von Capecitabin zu einer Abnahme des Cmax von Erlotinib kommt. Allerdings ist ± SD bei Dose-Level 1 sehr groß, sodass keine statistische Signifikanz vorliegt (= Patient mit Cmax = 4,1 µg/ml). Wie aus der Tabelle (Tab. 33) hervorgeht, ist das Cmax im Dose-Level 3 um etwa 33 % im Vergleich zum Dose-Level 1 gesunken. Bisher konnte aber keine Erklärung für diese Abnahme gefunden werden, da sowohl der Metabolismus als auch die physikochemischen Eigenschaften der beiden Arzneistoffe sich immens voneinander unterscheiden. Weiters sind aber die Cmax von Dose-Level 2 und 3 absolut ident.

Tab. 33: Vergleich der Konzentrationen von Dose-Level 1-3 [28]

CCB	Dosis	Erlotinib	
		mw cmax	SD
Dose-Level 1	500 mg	1,768 µg/ml	1,399 µg/ml
Dose-Level 2	650 mg	1,097 µg/ml	0,731 µg/ml
Dose-Level 3	800 mg	1,110 µg/ml	0,466 µg/ml

5 Wochenproben

Im folgenden Kapitel werden jene Proben besprochen, die im Wochentakt den Patienten entnommen wurden.

5.1 Patient A

Tab. 34: Patient A: Plasmakonzentration und Area Erlotinib und OSI-420 Woche 3-9

Pat A	Blut- abnahme	area OSI	area Erlo	tR OSI	tR Erlo	conc OSI [$\mu\text{g/ml}$]	conc Erlo [$\mu\text{g/ml}$]
W 3	11:48	1,3	62,8	10,13	14,72	0,013	1,069
W 4	10:13	4,5	89,0	10,11	14,71	0,045	1,515
W 5	11:00	1,9	65,0	10,09	14,68	0,019	1,106
W 6	10:57	2,7	106,0	10,05	14,65	0,027	1,804
W 7	11:24	2,7	80,5	10,09	14,69	0,027	1,370
W 8	12:08	3,2	83,5	10,05	14,65	0,032	1,421
W 9	11:52	3,1	105,9	10,07	14,69	0,031	1,802

5.1.1 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven

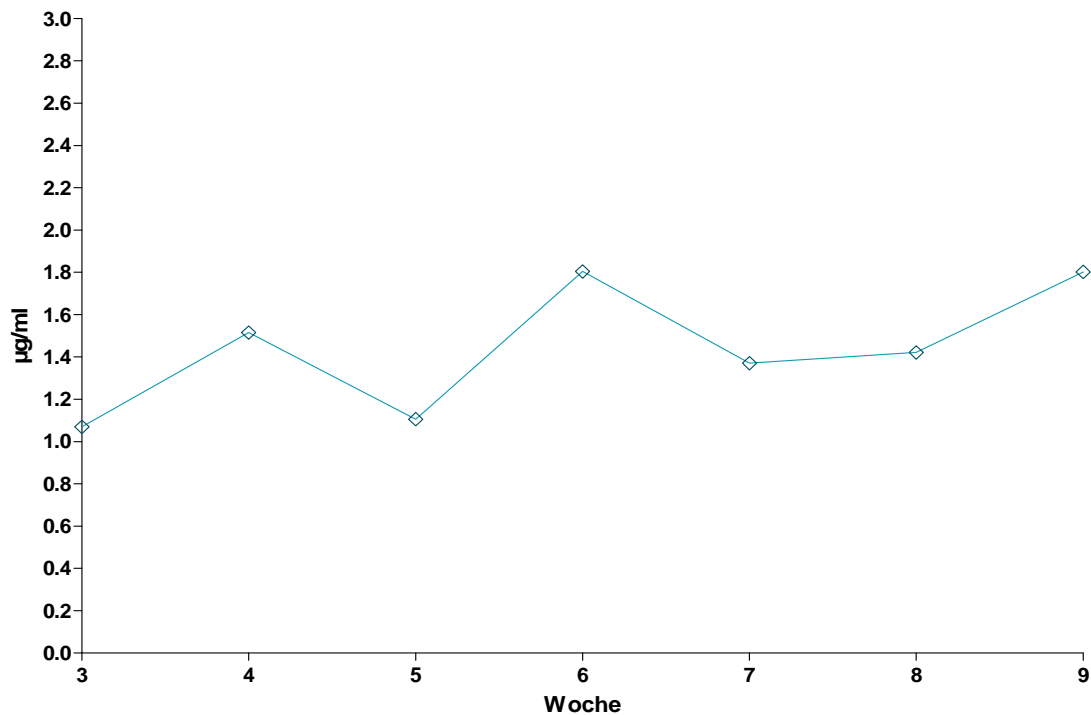


Abb. 43: Patient A: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Woche 3-9

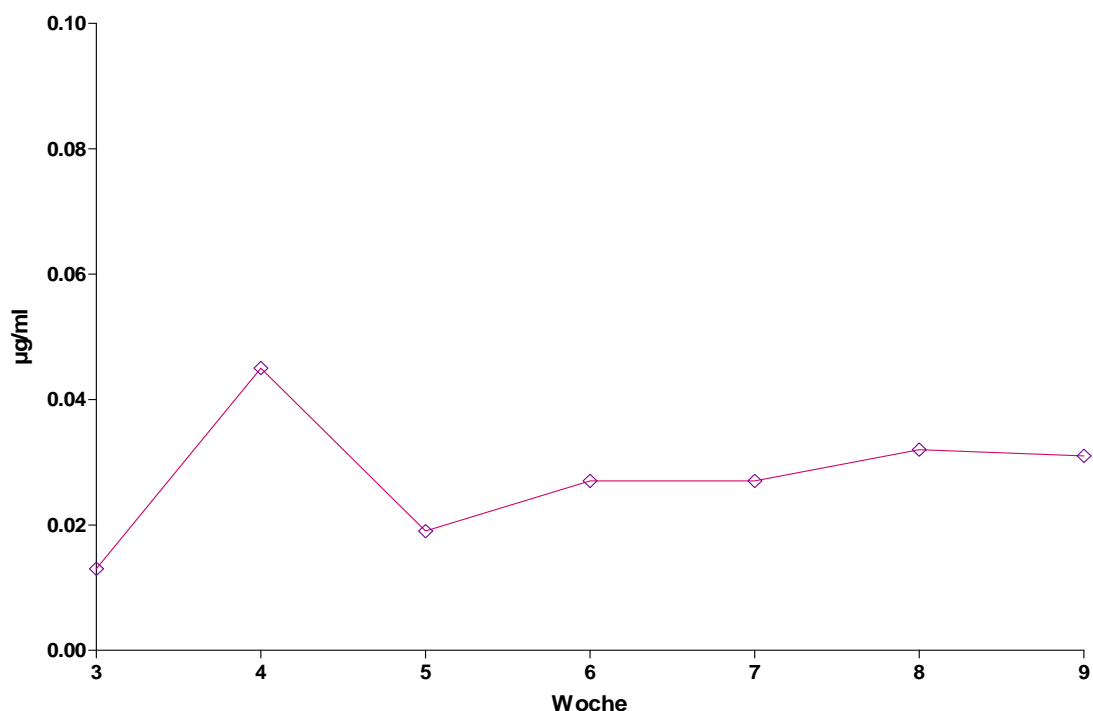


Abb. 44: Patient A: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Woche 3-9

5.1.2 Analyse

Bei Patient A kann man einen eher untypischen Verlauf der Kurve beobachten, da es zu einer Schwankung in Woche 3,5,7 und 8 kommt und die Plasmakonzentration um ca. 20-30 % absinkt. Erlotinib erreicht seinen höchsten Peak in Woche 6 und OSI-420 in Woche 4. Der Vergleich dieser Daten mit denen von Tag 1-8 bei Patient A verlief unauffällig, die maximale Plasmakonzentration befand sich bei beiden Analysen zwischen ca. 1,6-1,8 µg/ml.

5.2 Patient B

Tab. 35: Patient B: Plasmakonzentration und Area Erlotinib und OSI-420 Woche 3-8

Pat B	Blut-	area OSI	area Erlo	tR OSI	tR Erlo	conc OSI [µg/ml]	conc Erlo [µg/ml]
	abnahme						
W 3	10:00	6,8	87,1	10,02	14,57	0,068	1,482
W 4	10:25	6,8	145,0	10,01	14,59	0,068	2,468
W 5	12:00	3,9	61,1	10,01	14,56	0,039	1,040
W 6	08:50	1,4	30,1	10,00	14,55	0,014	0,512
W 7	09:35	4,7	85,3	9,99	14,54	0,047	1,452
W 8	15:03	1,0	5,3	9,4	14,69	0,010	0,090

5.2.1 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven

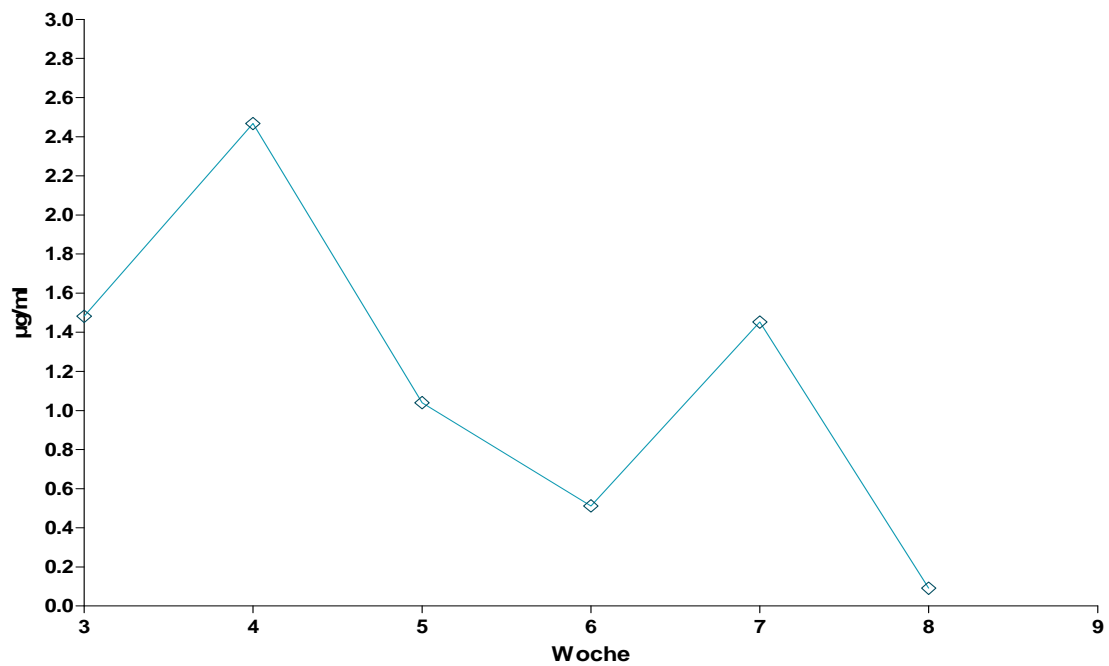


Abb. 45: Patient B: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Woche 3-8

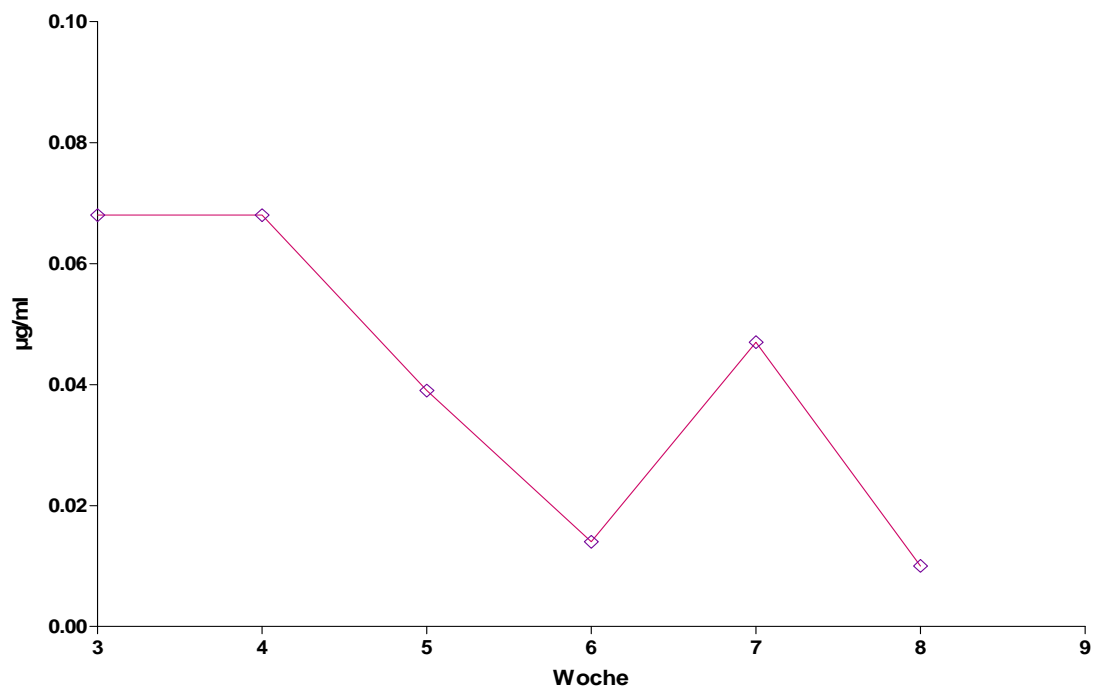


Abb. 46: Patient B: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Woche 3-8

5.2.2 Analyse

Bei Patient B konnte in Woche 4 sowohl bei Erlotinib als auch bei OSI-420 ein starker Anstieg der Konzentration beobachtet werden. In Woche 5 kommt es anschließend zu einem starken Abfall der Kurve, der mit großer Wahrscheinlichkeit in Zusammenhang mit der zu früh durchgeführten Blutabnahme steht. Durch den Vergleich dieser Proben mit den Auswertungen von Tag 1-8 kann man einen konstanten Anstieg der Konzentration bis in Woche 4 beobachten. Es folgt ein Abstieg und das Minimum wird bei Woche 8 erreicht.

5.3 Patient C

Tab. 36: Patient C: Plasmakonzentration und Area Erlotinib und OSI-420 Woche 3-8

Pat C	Blut- abnahme	area OSI	area Erlo	tR OSI	tR Erlo	conc OSI [$\mu\text{g/ml}$]	conc Erlo [$\mu\text{g/ml}$]
W 3	10:18	13,5	115,7	9,97	14,48	0,134	1,969
W 4	10:43	20,5	125,1	9,97	14,47	0,204	2,129
W 5	09:55	17,1	179,8	9,99	14,47	0,170	3,060
W 6	12:15	26,9	249,1	9,95	14,4	0,268	4,239
W 7	10:18	20,7	113,5	9,92	14,41	0,206	1,932
W 8	11:24	6,5	73,7	9,92	14,42	0,065	1,254

5.3.1 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven

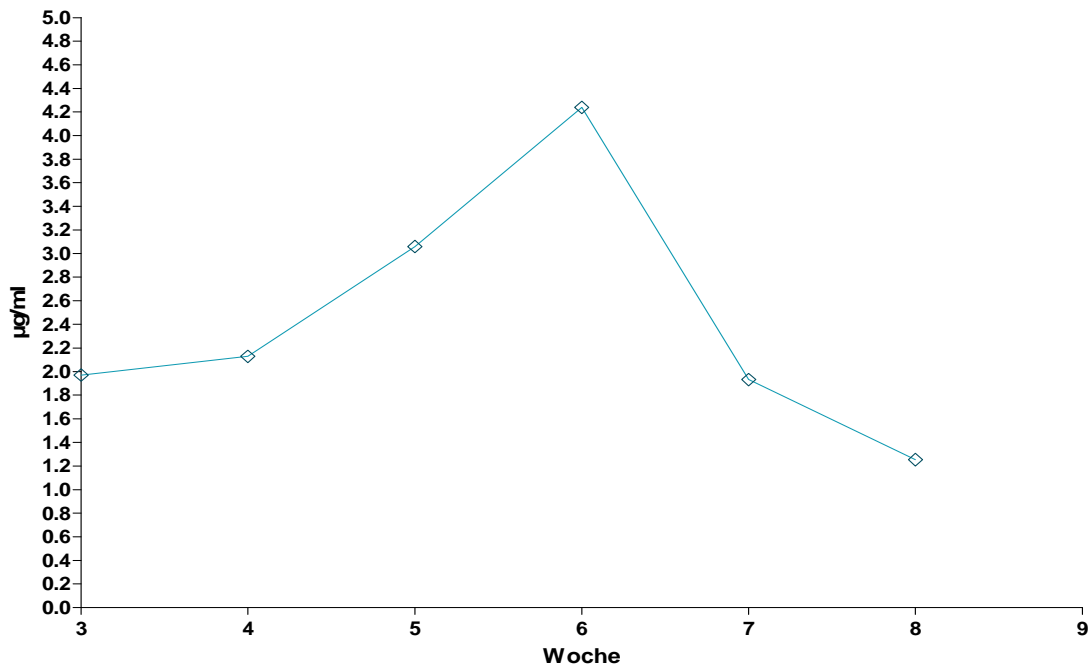


Abb. 47: Patient C: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Woche 3-8

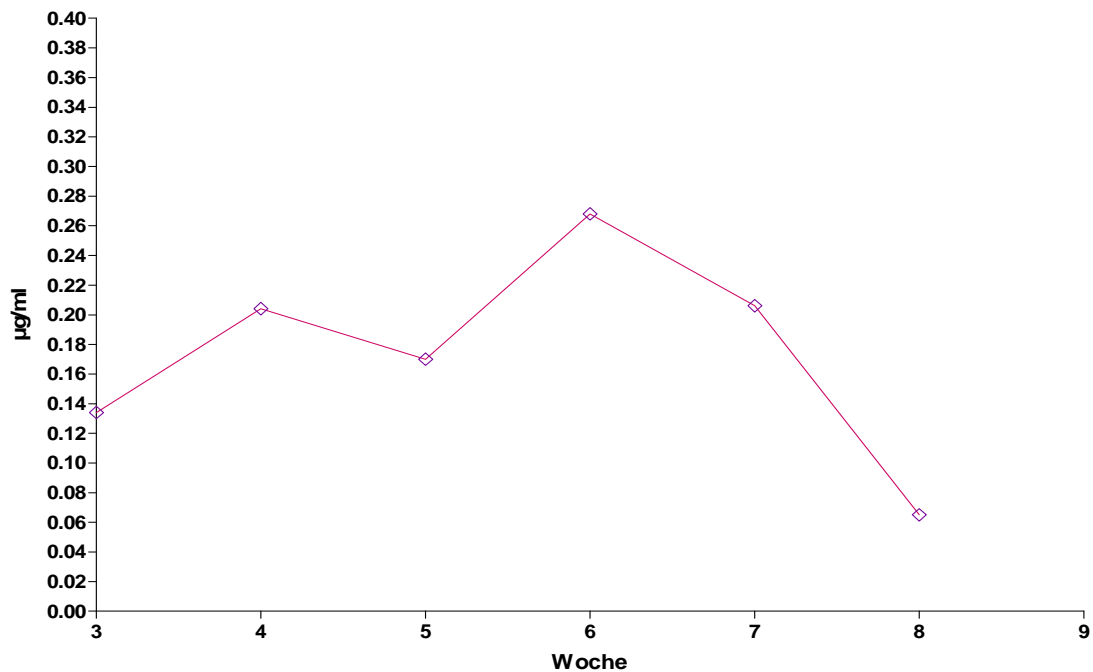


Abb. 48: Patient C: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Woche 3-8

5.3.2 Analyse

Bei Patient C beginnt die Kurve mit einem unauffälligen Verlauf, der mit den Konzentrationen von Tag 1-8 gut zusammenpasst. Anschließend kommt es in Woche 6 bei Erlotinib und OSI-420 zu einem unproportional schnellen Anstieg der Plasmakonzentration mit einem darauf folgenden starken Abfall der Kurve. In Woche 6 erfolgte die Blutabnahme um 12:15, also im Vergleich zu den anderen Wochen um ein bis eineinhalb Stunden später.

5.4 Patient D

Tab. 37 : Patient D: Plasmakonzentration und Area Erlotinib und OSI-420 Woche 2-7

Pat D	Blut-						
	abnahme	area OSI	area Erlo	tR OSI	tR Erlo	conc OSI [µg/ml]	conc Erlo [µg/ml]
W 2	10:35	1,7	27,7	9,35	13,48	0,017	0,471
W 4	08:50	1,0	14,6	9,4	13,51	0,010	0,248
W 5	08:30	1,0	27,1	9,36	13,45	0,010	0,461
W 6	12:55	22,9	229,1	9,32	13,39	0,228	3,899
W 7	10:01	13,2	183,3	9,92	14,38	0,131	3,119

5.4.1 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven

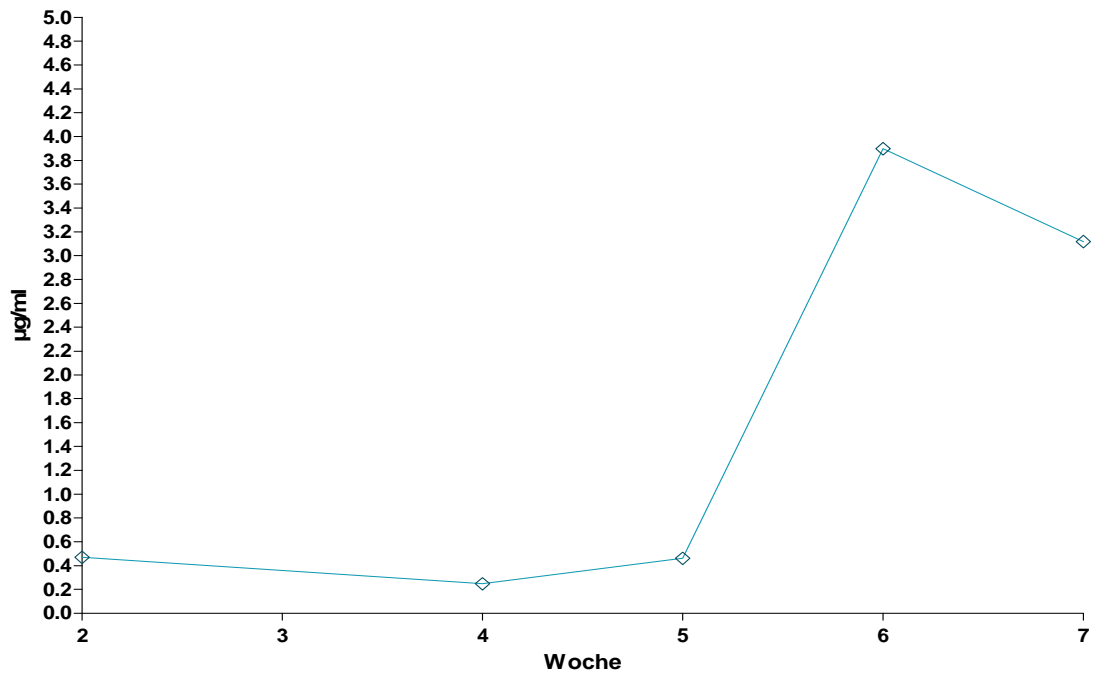


Abb. 49: Patient D: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Woche 2-7

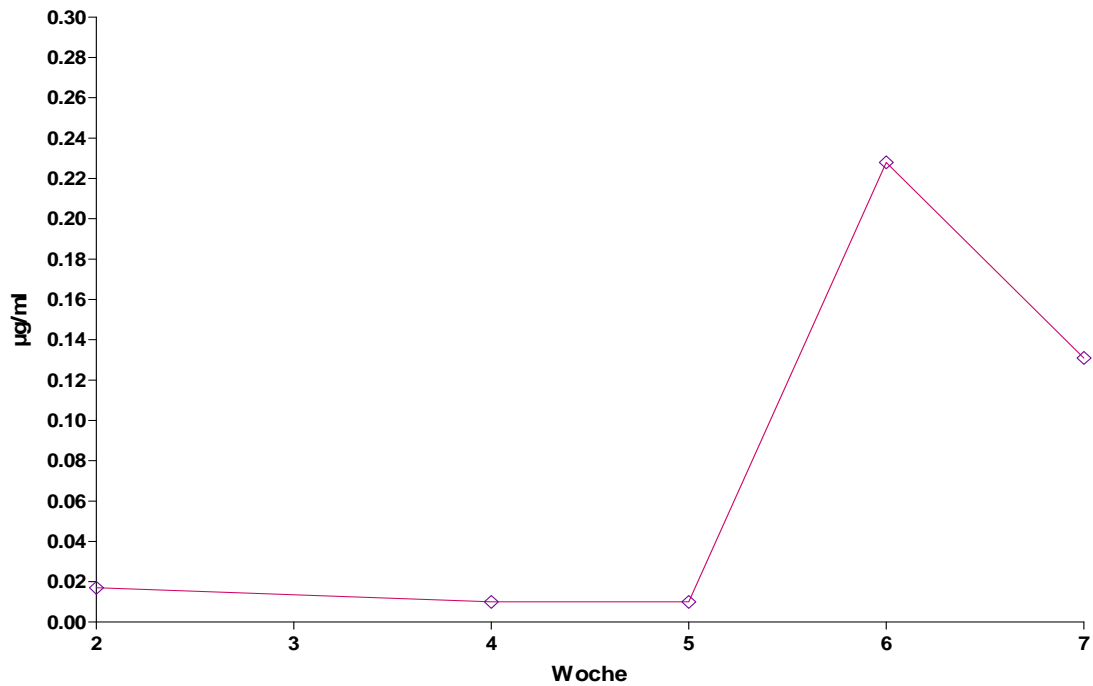


Abb. 50: Patient D: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Woche 2-7

5.4.2 Analyse

Bei Patient D sind die Werte zwischen Woche 2-5 nicht verwertbar, auch hier liegt es wahrscheinlich an den frühzeitigen Blutabnahmezeitpunkten. Deshalb erweist sich in diesem Fall der direkte Vergleich mit den Auswertungen von Tag 1-8, als schwierig. In Woche 6 kam es schließlich zu einer starken Erhöhung der Plasmakonzentration, gefolgt von einem minimalen Abfall in Woche 7. Allerdings ist zu beachten, dass die Blutabnahme in Woche 6 um 12:55 erfolgte und somit zu einem späteren Zeitpunkt als die anderen Proben.

5.5 Patient F

5.5.1 Allgemein

Geburtsjahr: 1946

Geschlecht: männlich

Ethnizität: Kaukasier

Gewicht: 84 kg

Größe: 183 cm

Körperfläche: 2,06 m²

Eingenommene Arzneistoffe:

- Ulcusan 40 mg QD p.o.

5.5.2 Laborparameter

Tab. 38: Laborwerte 1

Laborwerte: (Tag 1)	
Tumormarkerwerte: CA19-9:	56239 kU/l
Protein:	81 g/l
GGT:	367 U/l
LDH:	319 U/l

Tab. 39: Laborwerte Tag 3,5,8

Laborwerte: (Tag 3)		Laborwerte: (Tag 5)		Laborwerte: (Tag 8)	
Protein:	82 g/l	Protein:	80 g/l	Protein:	83 g/l
GGT:	366 U/l	GGT:	274 U/l	GGT:	274 U/l
LDH:	376 U/l	LDH:	391 U/l	LDH:	361 U/l

5.5.3 Einnahme-und Blutabnahmezeitpunkte

Einnahmezeitpunkte am Tag 1: CCB morgens: 08:14; ERL: 10:12; BVC: 13:22; CCB abends: 17:40.

Tab. 40: Blutabnahmezeitpunkte Tag 1

T 1	0 h	08:10	2 h	12:10	4 h	14:15	6 h	16:11
	1 h	11:10	3 h	13:13	5 h	15:10	8 h	18:10

Tab. 41: Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte Tag 2-8

T 2	E: 10:40		T 3	E: 10:40		T 4	E: 14:45	
	0 h	10:35		0 h	10:36		0 h	10:40
	4 h	14:41		4 h	14:23		4 h	14:40
T 5	E: 10:47		T 6	E: 10:40		T 7	E: 10:20	
	0 h	10:52		0 h	10:34		0 h	10:16
	4 h	14:58		4 h	14:40		4 h	14:19
T 8	E: 10:30							
	0 h	10:33						
	4 h	14:33						

5.5.4 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven

Tab. 42: Patient F: Plasmakonzentration und Area Erlotinib und OSI-420 Woche 3-8

Pat F	Blut-						
	abnahme	area OSI	area Erlo	tR OSI	tR Erlo	conc OSI [$\mu\text{g/ml}$]	conc Erlo [$\mu\text{g/ml}$]
W 3	09:20	2,8	31,6	9,36	13,5	0,028	0,538
W 4	09:28	2,6	36,2	9,36	13,5	0,026	0,616
W 5	09:00	3,5	51,9	9,34	13,5	0,035	0,883
W 6	09:46	0,0	0,0			0,000	0,000
W 7	08:49	2,9	37,7	9,35	13,5	0,029	0,642
W 8	08:55	0,6	8,0	9,37	13,5	0,006	0,136

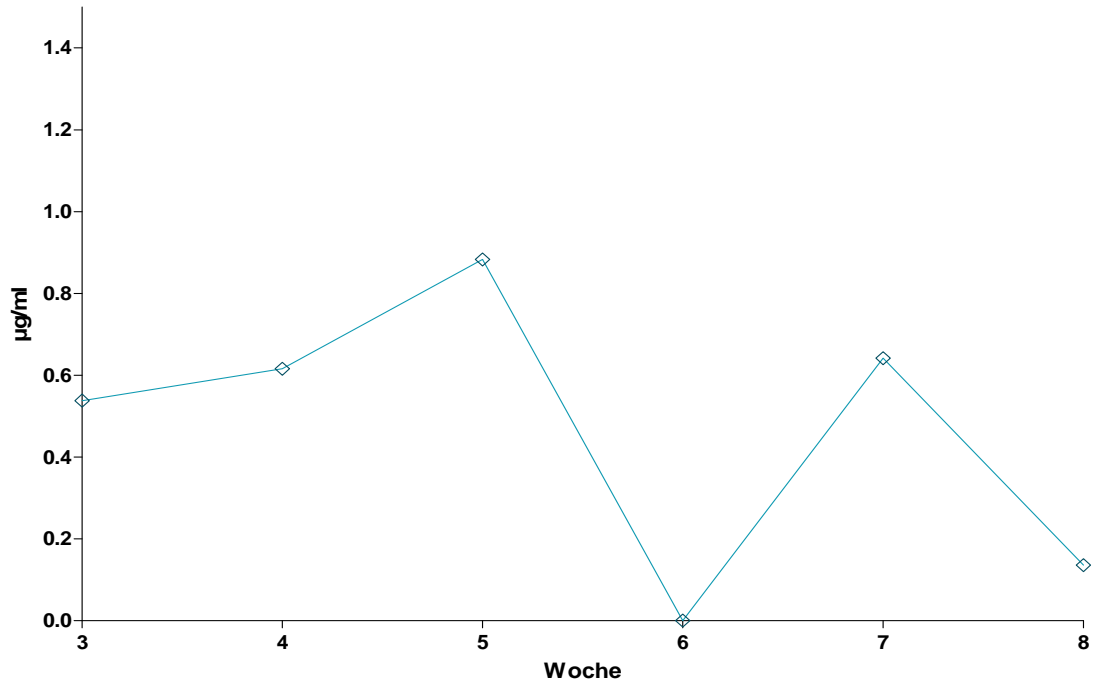


Abb. 51: Patient F: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Woche 3-8

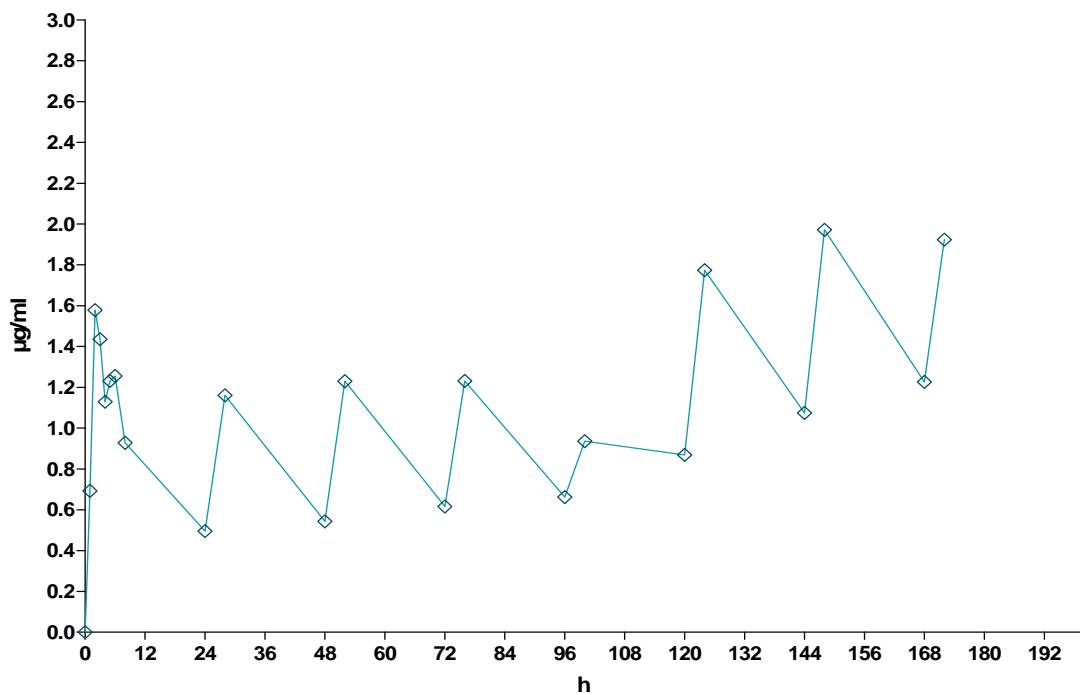


Abb. 52: Patient F: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Woche Tag 1-8 [28]

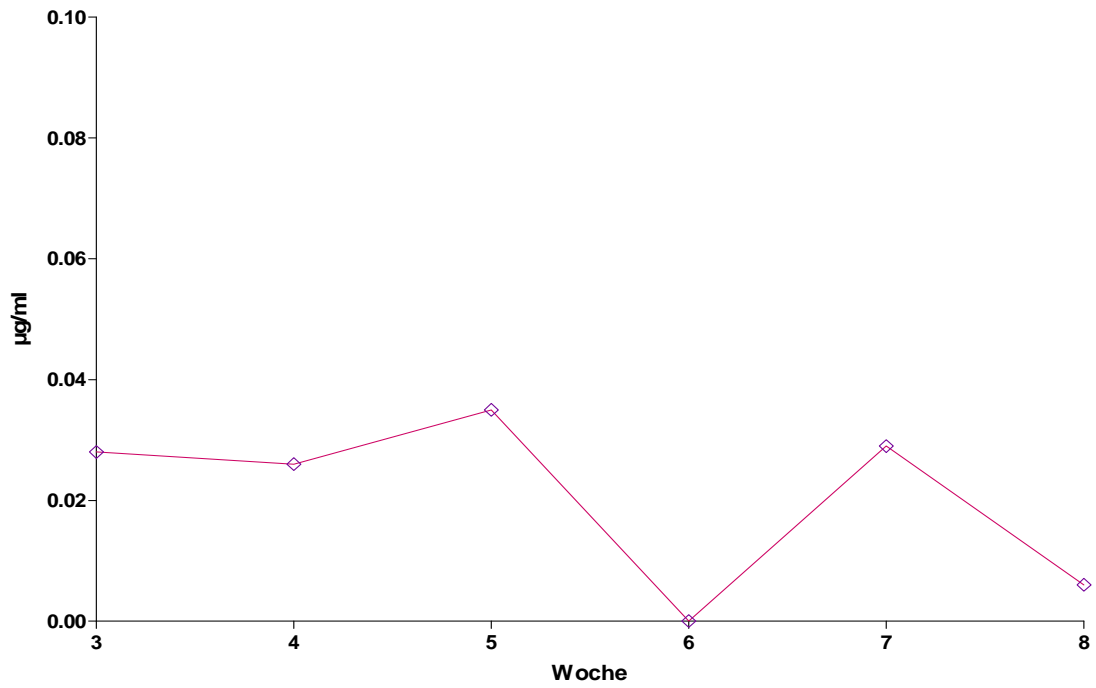


Abb. 53: Patient F: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Woche 3-8

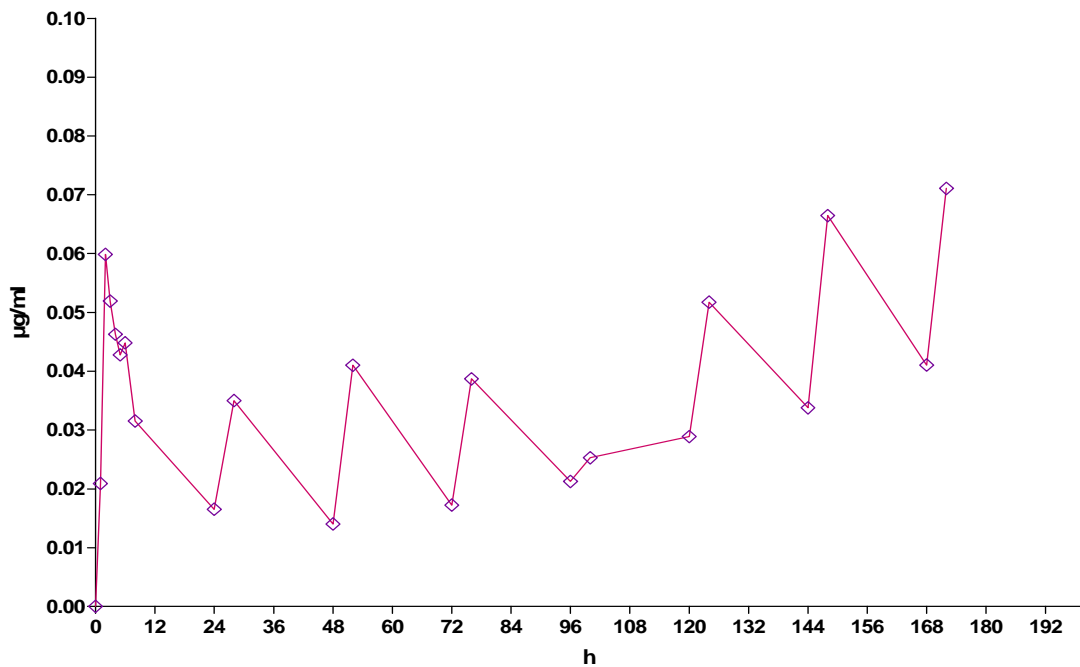


Abb. 54: Patient F: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Tag 1-8 [28]

5.5.5 Analyse

Bei Patient F ist zu beobachten, dass es im Vergleich zu Tag 1-8 zu einem starken Abfall der Plasmakonzentration von Erlotinib gekommen ist. Während ursprünglich eine maximale Plasmakonzentration von bis zu ca. 2,0 µg/ml erreicht werden konnte, wird bei den Wochenproben die höchsten Konzentration in Woche 5 erzielt, wobei auch diese nicht überragend hoch ist (ca. 0,8 µg/ml). Grund hierfür könnten, wie auch bereits bei den anderen Patienten, die vorzeitigen Blutabnahmezeitpunkte sein.

5.6 Patient G

5.6.1 Allgemein

Geburtsjahr: 1947

Geschlecht: weiblich

Ethnizität: Kaukasier

Gewicht: 44 kg

Größe: 150 cm

Körperfläche: 1,36 m²

Eingenommene Arzneistoffe:

- Ulcusan 40 mg QD p.o.

5.6.2 Laborparameter

Tab. 43: Laborwerte Tag 1, 3, 5, 8

Laborwerte: (Tag 1)		Laborwerte: (Tag 3)	
Protein:	77 g/l	Protein:	74 g/l
GGT:	17 U/l	GGT:	15 U/l
LDH:	182 U/l	LDH:	178 U/l
Laborwerte: (Tag 5)		Laborwerte: 24.03.2010 (Tag 8)	
Protein:	72 g/l	Protein:	73 g/l
GGT:	17 U/l	GGT:	17 U/l
LDH:	199 U/l	LDH:	240 U/l

5.6.3 Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte

Einnahmezeitpunkte am Tag 1: CCB morgens: 8:43; ERL: 10:48; BVC: 13:36; CCB abends: 18:02

Tab. 44: Blutabnahmezeitpunkte Tag1

T 1	0 h	08:38	2 h	12:44	4 h	14:44	6 h	16:43
	1 h	11:42	3 h	13:34	5 h	15:57	8 h	18:35

Tab. 45: Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte Tag 2-8

T 2	E: 10:38		T 3	E: 10:04		T 4	E: 10:25	
	0 h	10:36		0 h	09:40		0 h	07:45
	4 h	14:39		4 h	14:08		4 h	14:28
T 5	E: 10:40		T 6	E: 10:12		T 7	E: 10:16	
	0 h	10:10		0 h	10:00		0 h	08:48
	4 h	14:42		4 h	14:18		4 h	14:17
T 8	E: 10:14							
	0 h	09:28						
	4 h	14:12						

5.6.4 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven

Tab. 46: Patient G: Plasmakonzentration und Area Erlotinib und OSI-420 Woche 22-38

Pat G	Blut-						
	abnahme	area OSI	area Erlo	tR OSI	tR Erlo	conc OSI [$\mu\text{g/ml}$]	conc Erlo [$\mu\text{g/ml}$]
W 22	09:45	1,4	22,6	9,39	13,5	0,014	0,385
W 23	10:05	2,6	40,2	9,37	13,5	0,026	0,684
W 24	09:51	1,2	18,1	9,38	13,5	0,012	0,308
W 25	10:50	2,1	43,30	9,32	13,4	0,021	0,737
W 26	10:00	1,7	26,1	9,35	13,5	0,017	0,444
W 27	10:13	1,9	28,6	9,37	13,5	0,019	0,487
W 28	09:41	0,6	10,9	9,38	13,5	0,006	0,186
W 29	10:32	0,7	12,1	9,41	13,5	0,007	0,206
W 30	10:08	1,40	17,6	9,37	13,5	0,014	0,300
W 31	10:56	9,10	108,2	9,34	13,4	0,091	1,841
W 33	10:05	0,50	5,6	9,38	13,5	0,005	0,095
W 34	10:36	1,30	16,4	9,35	13,5	0,013	0,279
W 35	10:20	2,10	43,3	9,36	13,5	0,021	0,737
W 36	11:34	3,50	62,7	9,37	13,5	0,035	1,067
W 37	11:04	10,00	123,1	9,33	13,4	0,100	2,095
W 38	10:45	1,10	13,4	9,38	13,5	0,011	0,228

Tab. 47: Patient G: Plasmakonzentration und Area Erlotinib und OSI-420 Woche 39-66 (1.Durchgang)

Pat G	Blut-	1.Durchgang					
	abnahme	area OSI	area Erlo	tR OSI	tR Erlo	conc OSI [$\mu\text{g/ml}$]	conc Erlo [$\mu\text{g/ml}$]
W 39	10:23	2,9	59,4	9,44	16,62	0,029	1,011
W 40	10:55	4,1	80,2	9,44	13,62	0,041	1,365

W 41	10:27	1,6	38,7	9,45	13,63	0,016	0,659
W 42	10:04	8,2	140,5	9,44	13,60	0,082	2,391
W 43	11:17	8,2	125,1	9,44	13,61	0,082	2,129
W 44	10:58	6,5	108,9	9,45	13,63	0,065	1,853
W 45	10:50	11,9	157,3	9,45	13,61	0,118	2,677
W 46	10:34	2,1	37,5	9,47	13,67	0,021	0,638
W 47	10:18	5,6	102,2	9,50	13,68	0,056	1,739
W 48	11:09	6,5	101,7	9,50	13,67	0,065	1,731
W 49	11:00	9,1	131,5	9,45	13,61	0,091	2,238
W 50	11:21	3,6	70,4	9,44	13,62	0,036	1,198
W 51	08:34	0,7	13,1	9,48	13,65	0,007	0,223
W 52	10:25	7,4	112,1	9,46	13,63	0,074	1,908
W 53	08:45	1,4	28,9	9,49	13,66	0,014	0,492
W 55	10:45	0,0	4,9	0,00	13,69	0,000	0,083
W 57	09:08	1,5	36,3	9,48	13,67	0,015	0,618
W 58	11:04	1,8	31,2	9,48	13,67	0,018	0,531
W 59	09:15	0,6	11,5	9,54	13,69	0,006	0,196
W 60	10:47	0,6	17,2	9,44	13,65	0,006	0,293
W 61	09:32	0,0	7,9	0,00	13,67	0,000	0,134
W 62	11:21	1,0	23,2	9,47	13,65	0,010	0,395
W 63	09:42	0,9	20,9	9,46	13,65	0,009	0,356
W 64	10:16	1,1	24,3	9,51	13,69	0,011	0,414
W 66	10:27	14,1	242,4	9,48	13,61	0,140	4,125

Tab. 48: Patient G: Plasmakonzentration und Area Erlotinib und OSI-420 Woche 39-66 (2.Durchgang)

Pat G	Blut- abnahme	2.Durchgang					
		area OSI	area Erlo	tR OSI	tR Erlo	conc OSI [$\mu\text{g/ml}$]	conc Erlo [$\mu\text{g/ml}$]
W 39	10:23	2,6	58,9	9,45	13,63	0,026	1,002
W 40	10:55	4,1	79,7	9,45	13,63	0,041	1,356
W 41	10:27	1,9	38,2	9,47	13,66	0,019	0,650
W 42	10:04	8,2	141,9	9,46	13,63	0,082	2,415
W 43	11:17	8,2	124,3	9,49	13,66	0,082	2,115
W 44	10:58	6,2	107,0	9,46	16,63	0,062	1,821
W 45	10:50	12,1	157,9	9,44	13,61	0,120	2,687
W 46	10:34	1,7	37,0	9,45	13,63	0,017	0,630
W 47	10:18	6,0	103,1	9,44	13,62	0,060	1,755
W 48	11:09	6,3	102,0	9,45	13,63	0,063	1,736
W 49	11:00	9,8	132,9	9,45	13,62	0,098	2,262

W 50	11:21	3,5	69,9	9,46	13,65	0,035	1,190
W 51	08:34	0,5	12,9	9,48	13,67	0,005	0,220
W 52	10:25	7,1	112,9	9,45	13,63	0,071	1,921
W 53	08:45	1,3	30,0	9,44	13,65	0,013	0,511
W 55	10:45	0,0	5,1	0,0	13,68	0,000	0,087
W 57	09:08	1,6	36,2	9,45	13,64	0,016	0,616
W 58	11:04	1,4	31,1	9,45	13,65	0,014	0,529
W 59	09:15	0,0	11,7	0,0	13,66	0,000	0,199
W 60	10:47	0,7	17,2	9,49	13,7	0,007	0,293
W 61	09:32	0,3	7,7	9,47	13,67	0,003	0,131
W 62	11:21	0,9	24,6	9,46	13,65	0,009	0,419
W 63	09:42	0,8	21,1	9,47	13,64	0,008	0,359
W 64	10:16	1,1	24,2	9,43	13,63	0,011	0,412
W 66	10:27	13,7	240,6	9,46	13,58	0,136	4,095

Tab. 49: Patient G: Plasmakonzentration und Area Erlotinib und OSI-420 Woche 39-66 (1. und 2. Durchgang)

Pat G	Mittelwert 1.& 2 Durchgang	
	conc OSI [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	conc Erlo [$\mu\text{g}/\text{ml}$]
W 39	0,027	1,007
W 40	0,041	1,361
W 41	0,017	0,654
W 42	0,082	2,403
W 43	0,082	2,122
W 44	0,063	1,837
W 45	0,119	2,682
W 46	0,019	0,634
W 47	0,058	1,747
W 48	0,064	1,733
W 49	0,094	2,250
W 50	0,035	1,194
W 51	0,006	0,221
W 52	0,072	1,915
W 53	0,013	0,501
W 55	0,000	0,085
W 57	0,015	0,617
W 58	0,016	0,530
W 59	0,003	0,197
W 60	0,006	0,293

W 61	0,001	0,133
W 61	0,009	0,407
W 63	0,008	0,357
W 64	0,011	0,413
W 66	0,138	4,110

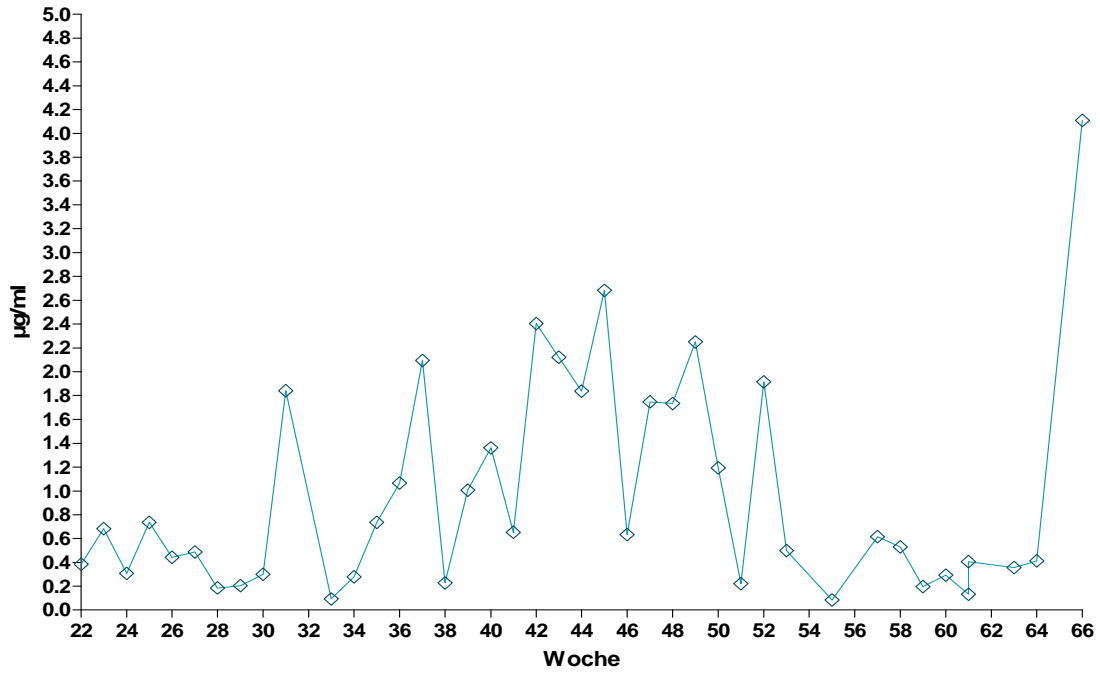


Abb. 55: Patient G: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Woche 22-66

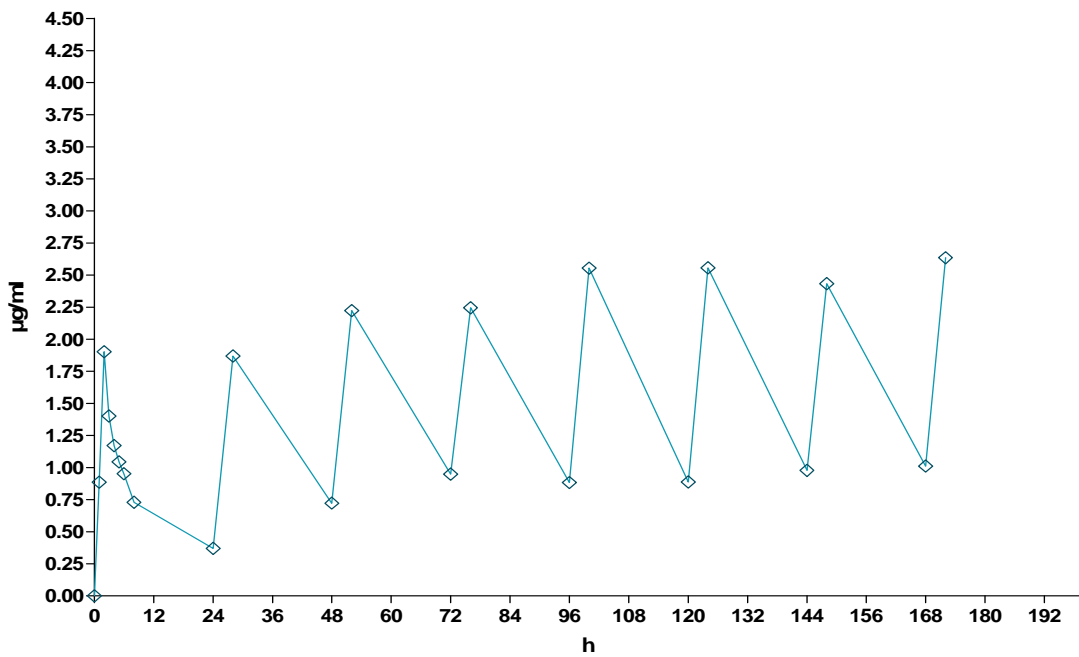


Abb. 56: Patient G: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib [28]

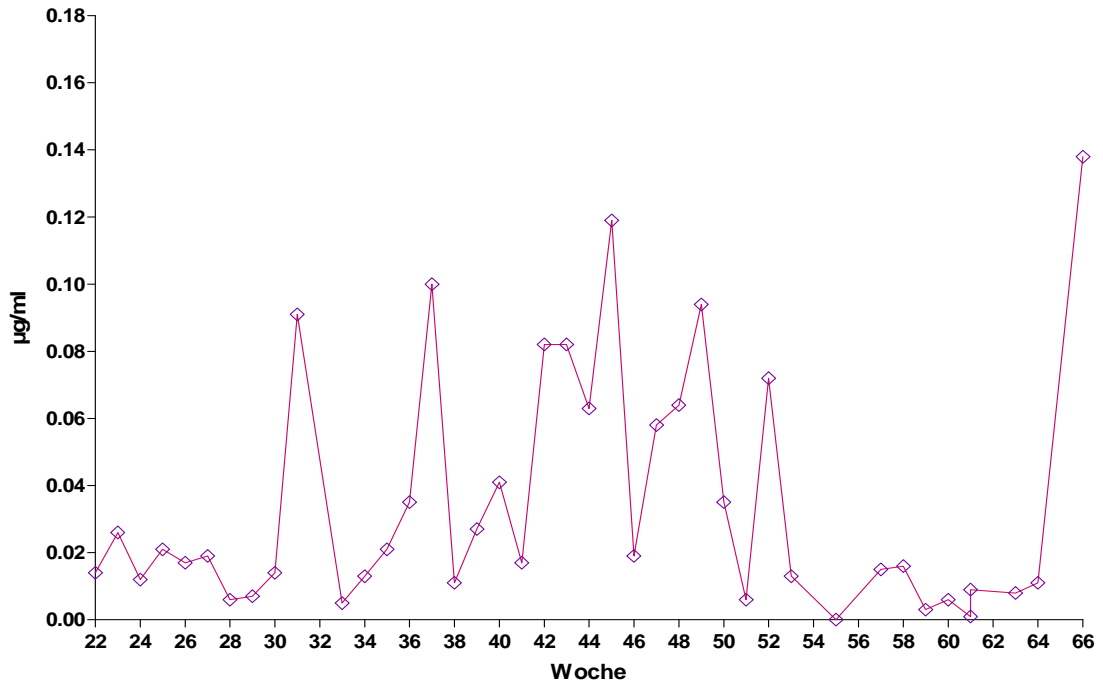


Abb. 57: Patient G: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Woche 22-66

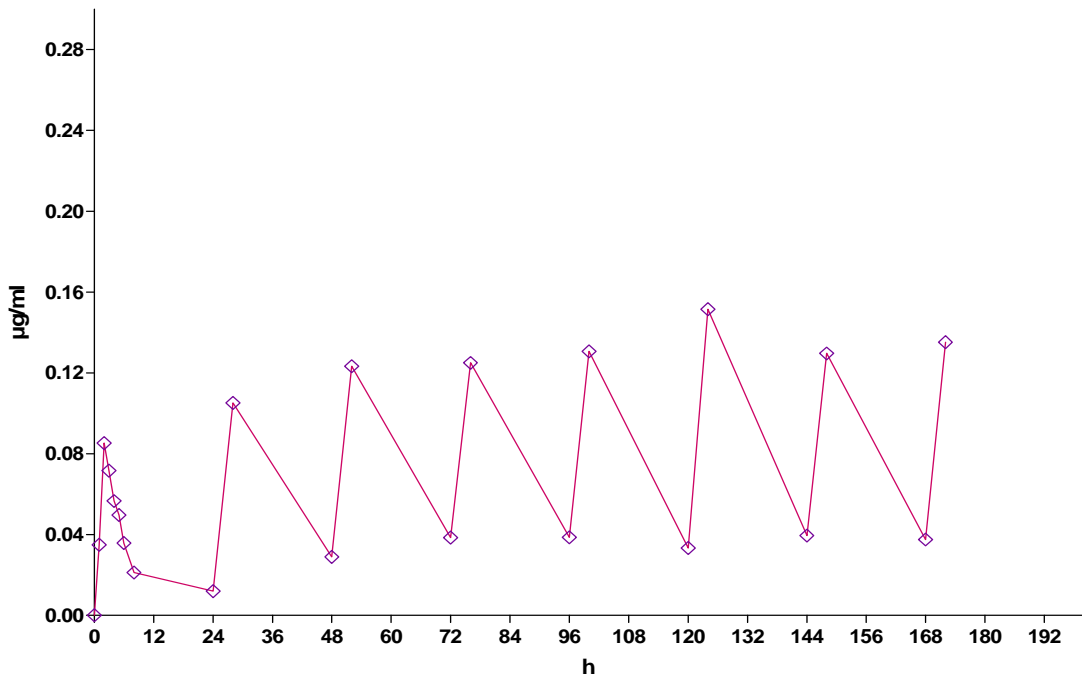


Abb. 58: Patient G: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 [28]

5.6.5 Analyse

Patient G wurde aufgrund einer Unverträglichkeit gegenüber Capecitabin nur mit Erlotinib behandelt. Bei diesem Patienten kam es zu einer starken Fluktuation der Konzentration in einer Größenordnung von ca. 0,3 - 4,3 µg/ml. Besonders die ersten Proben (Woche 22-30) können keine reproduzierbaren Ergebnisse liefern, womöglich ebenfalls aufgrund der frühzeitigen Blutabnahmen. Dies könnte auch der Grund sein, weshalb die Werte von den Tagen 1-8 nicht mit den Auswertungen von Woche 22-30 korrelieren.

Der höchste Peak sowohl auf der Erlotinib- als auch auf der OSI-420-Kurve wird in Woche 66 erreicht und beträgt 4,3 µg/ml.

5.7 Patient H

5.7.1 Allgemein

Geburtsjahr: 1941

Geschlecht: weiblich

Ethnizität: Kaukasier

Gewicht: 63 kg

Größe: 170 cm

Körperfläche: 1,73 m²

Eingenommene Arzneistoffe:

- Pantoloc 20 mg QD

5.7.2 Laborparameter

Tab. 50: Laborwerte Tag 1

Laborwerte: (Tag 1)	
Tumormarkerwerte:	
CEA:	7,75 ng/ml
CA19-9:	54,18 U/ml
Protein:	69 g/l
GGT:	81 U/l
LDH:	174 U/l

Tab. 51: Laborwerte Tag 3, 5, 8

Laborwerte: (Tag 3)		Laborwerte: (Tag 5)	
Protein:	63 g/l	Protein:	65 g/l
GGT:	72 U/l	GGT:	67 U/l
LDH:	131 U/l	LDH:	158 U/l
Laborwerte: (Tag 8)			
Protein:	66 g/l		
GGT:	58 U/l		

5.7.3 Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte

Einnahmezeitpunkte am Tag 1: CCB morgens: 8:25; ERL: 10:25; BVC: 13:30; CCB abends: 17:45.

Tab. 52: Blutabnahmezeitpunkte am Tag1

T 1	0 h	08:25	2 h	12:28	4 h	14:25	6 h	16:23
	1 h	11:26	3 h	13:27	5 h	15:24	8 h	18:22

Tab. 53: Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte Tag 2-7 (Tag 8: Proben fehlen)

T 2	E: 10:08		T 3	E: 10:10		T 4	E: 10:05	
	0 h	08:25		0 h	10:08		0 h	10:00
	4 h	14:04		4 h	14:09		4 h	13:15
T 5	E: 10:15		T 6	E: 09:52		T 7	E: 10:08	
	0 h	10:13		0 h	09:50		0 h	10:05
	4 h	14:12		4 h	13:51		4 h	13:57

Bei Patient H konnten nach Quantifizierung auf der HPLC keine verwertbaren Daten gewonnen werden.

5.8 Patient I

5.8.1 Allgemein

Geschlecht: weiblich

Ethnizität: Kaukasier

Gewicht: 63 kg

Größe: 158 cm

Körperfläche: 1,64 m²

5.8.2 Laborparameter

Tab. 54: Laborwerte Tag 1

Laborwerte: (Tag 1)	
Tumormarkerwerte:	
CEA:	5,4 ng/ml
CA19-9:	293,5 U/ml
Protein:	68 g/l
GGT:	63 U/l
LDH:	158 U/l

Tab. 55: Laborwerte Tag 3, 5, 8

Laborwerte: (Tag 3)		Laborwerte: (Tag 5)	
Protein:	63 g/l	Protein:	64 g/l
GGT:	43 U/l	GGT:	45 U/l
LDH:	133 U/l	LDH:	159 U/l
Laborwerte: (Tag 8)			
Protein:	77 g/l		
GGT:	85 U/l		
LDH:	404 U/l		

5.8.3 Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte

Einnahmezeitpunkte Tag 1: CCB morgens: 8:50; ERL: 11:58; BVC: 14:15; CCB abends: 17:57.

Tab. 56: Blutabnahmezeitpunkte Tag 1

T 1	0 h	08:45	2 h	12:50	4 h	14:53	6 h	16:53
	1 h	11:55	3 h	13:55	5 h	15:51	8 h	18:30

Tab. 57: Einnahme- und Blutabnahmezeitpunkte Tag 2-8

T 2	E: 09:59		T 3	E: 10:00		T 4	E: 10:32	
	0 h	09:52		0 h	10:05		0 h	10:29
	4 h	14:02		4 h	14:07		4 h	14:30
T 5	E: 10:25		T 6	E: 10:32		T 7	E: 10:40	
	0 h	10:37		0 h	10:30		0 h	10:37
	4 h	14:30		4 h	14:35		4 h	14:38
T 8	E: 11:15							
	0 h	11:10						
	4 h	15:09						

5.8.4 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven

Tab. 58: Patient I: Plasmakonzentrationen und Area Erlotinib und OSI-420 Woche (29-36)

Pat I	Blut-						
	abnahme	area OSI	area Erlo	tR OSI	tR Erlo	conc OSI [$\mu\text{g/ml}$]	conc Erlo [$\mu\text{g/ml}$]
W 29	08:55	0,0	2,6		13,5	0,000	0,044
W 30	09:15	0,0	1,7		13,2	0,000	0,029
W 31	09:33	3,9	45,5	9,3	13,5	0,039	0,774
W 32	09:10	10,3	76,2	9,3	13,4	0,103	1,297
W 33	09:14	0,0	0,6		13,5	0,000	0,010
W 34	09:04	0,0	1,2		13,2	0,000	0,020
W 35	09:11	4,6	69,2	9,3	13,5	0,046	1,178
W 36	09:20	13,2	121,5	9,3	13,5	0,131	2,068

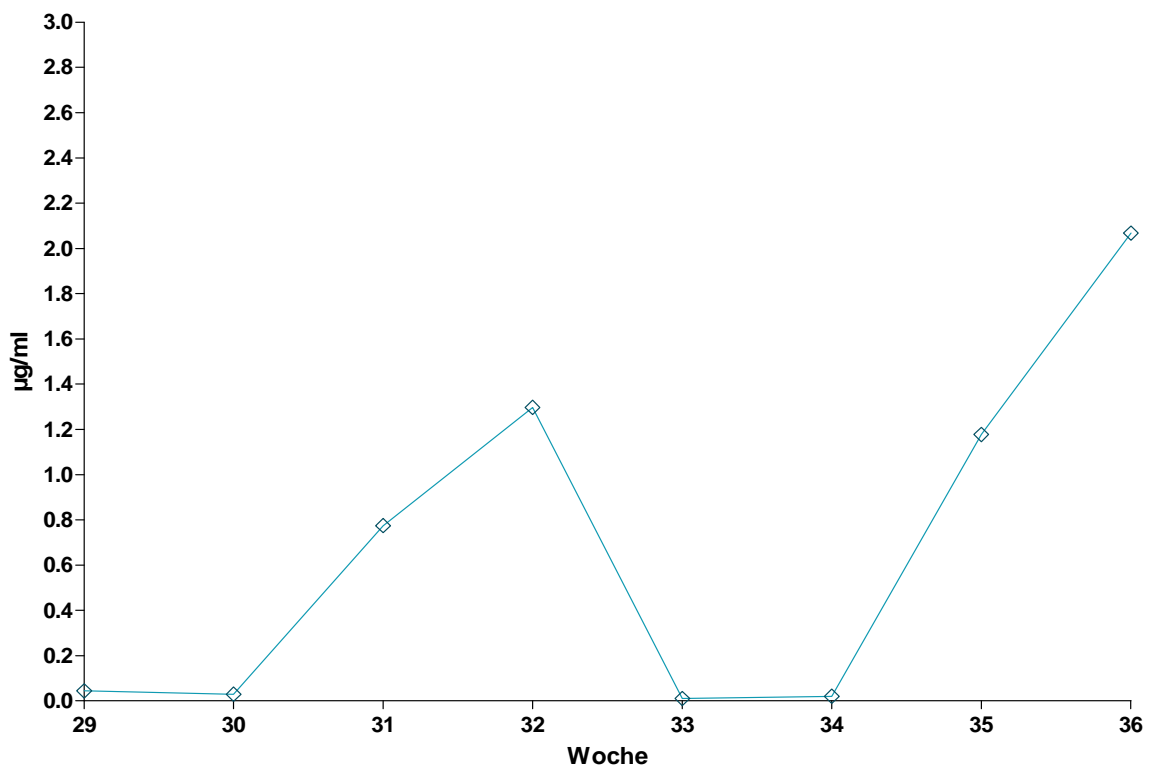


Abb. 59 : Patient I: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Woche (29-36)

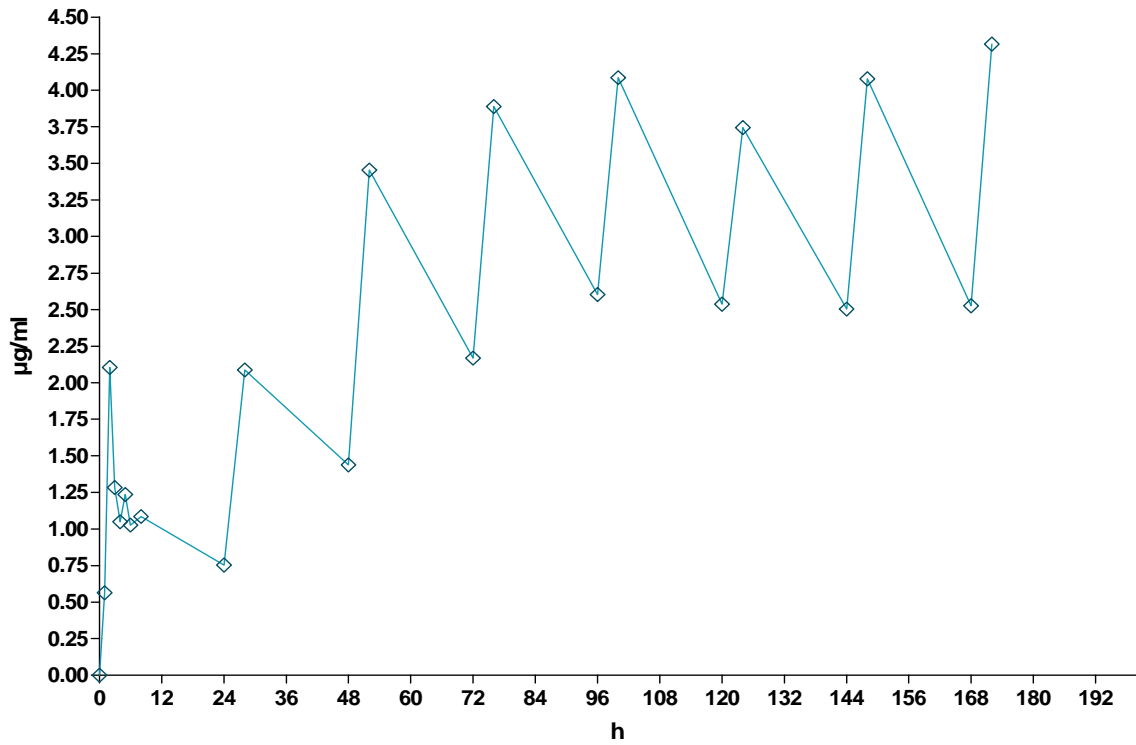


Abb. 60: Patient I: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve Erlotinib Tag 1-8 [28]

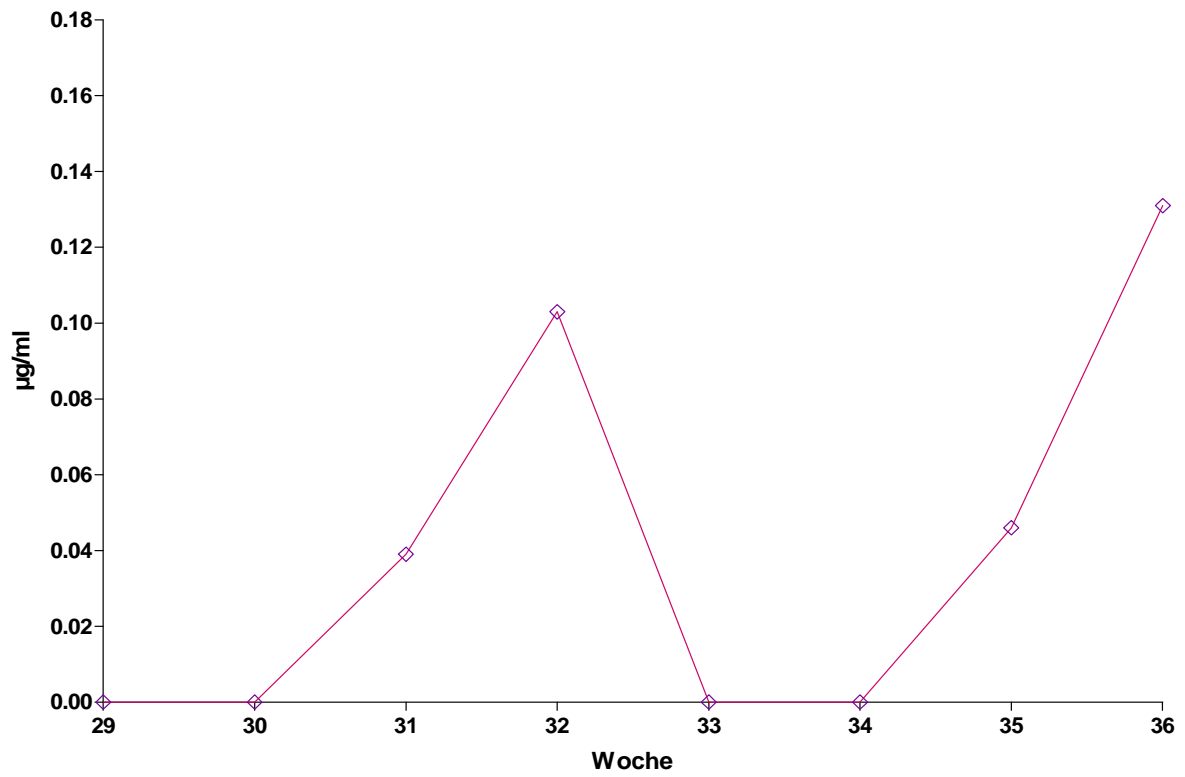


Abb. 61: Patient I: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI-420 Woche (29-36)

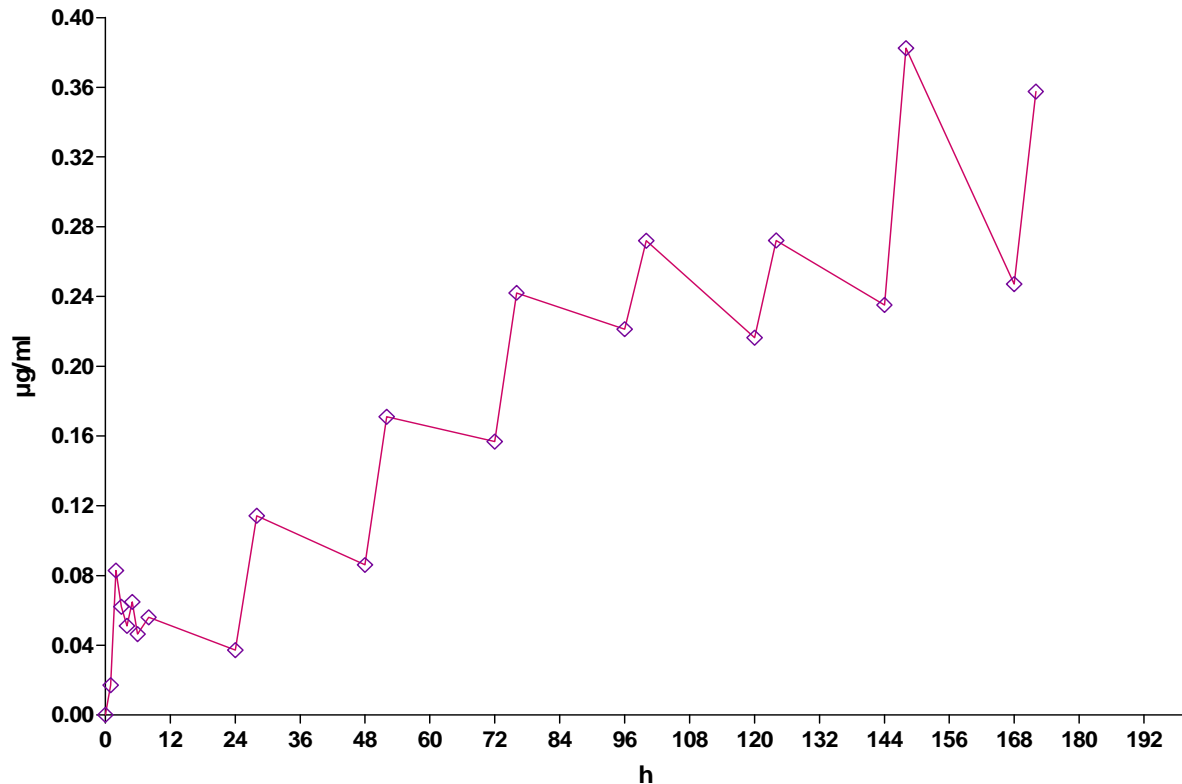


Abb. 62: Patient I: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve OSI420 Tag 1-8 [28]

5.8.5 Analyse

Bei Patient I lässt die frühzeitige Blutabnahme kaum eine Analyse zu. Die am spätesten durchgeführte Blutabnahme erfolgte um 9:20 und ergab womöglich auch dadurch einen höheren Peak mit einer Konzentration von 2,999 µg/ml (Summe Erlotinib und OSI-420).

5.9 Zusammenfassung

Die Blutabnahmezeitpunkte (Siehe Tab. 59 und 60) an den einzelnen Tagen sind nicht ident, daher sind die vorliegenden Daten für C_{max} nur bedingt zu interpretieren. Sie eignen sich jedoch sehr gut zur Interpretation der Fluktuationen. In den beiden Tabellen 59 und 60 kann man jene Proben, die zu früh abgenommen wurden, mit denjenigen vergleichen, die in etwa richtig oder zu spät abgenommen wurden.

Ursprünglich sollten die Patienten Erlotinib ca. 2 Stunden nach Capecitabin einnehmen, nach 4 weiteren Stunden war die Blutabnahme vorgesehen. Die Blutabnahme erfolgte allerdings 2-3 Stunden vor dem festgelegten Zeitpunkt. Da keine Daten bezüglich der Uhrzeit der Verabreichung der beiden Arzneistoffe vorliegen, geben die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven einen schönen Überblick über den gesamten Konzentrationsbereich von Erlotinib im Untersuchungszeitraum.

Wichtig und für die Klinik relevant ist die Tatsache, dass Erlotinib und OSI-420 auch nach einer Verabreichungszeit von über 50 Wochen nicht kumulieren und kein toxischer Konzentrationsbereich erreicht wird.

5.10 Wochenproben-Analysen im Vergleich

In den Abbildungen 65 und 66 wurde versucht einen Vergleich zwischen den Patienten A-C in den Wochen 3-9 durchzuführen. Bis auf die Tatsache, dass es bei allen Patienten zu einem starken Anstieg und einem anschließend steilen Abfall der Kurve kommt, konnten keine Parallelen erkannt werden. Patient D konnte aufgrund der kaum reproduzierbaren Werte und die restlichen Patienten wegen der voneinander abweichenden Wochen nicht in diese Aufstellung miteinbezogen werden.

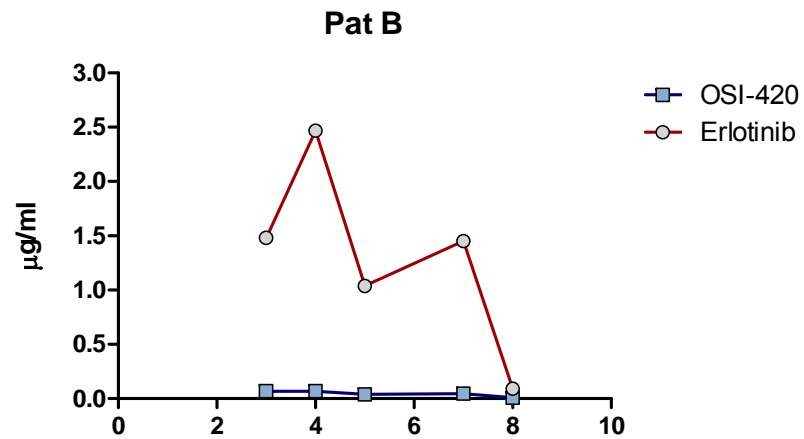
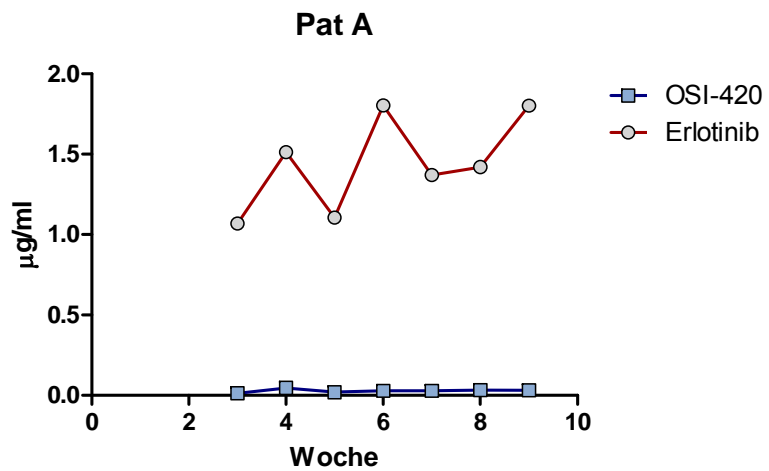


Abb. 63: Pat A und B: 4 h nach Erlotinib-Einnahme

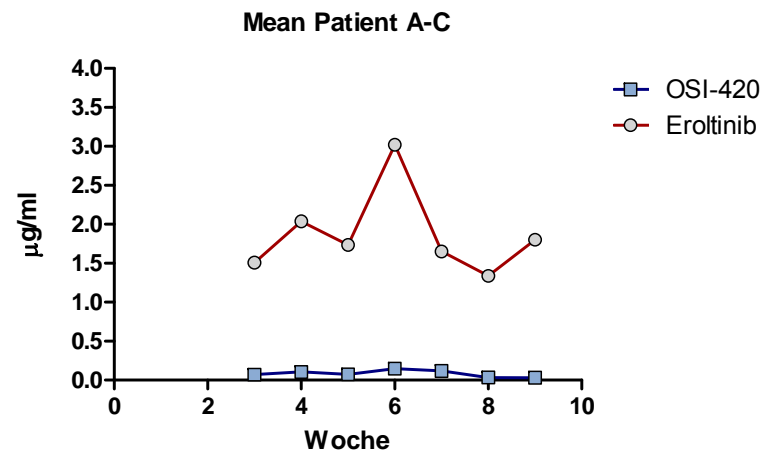
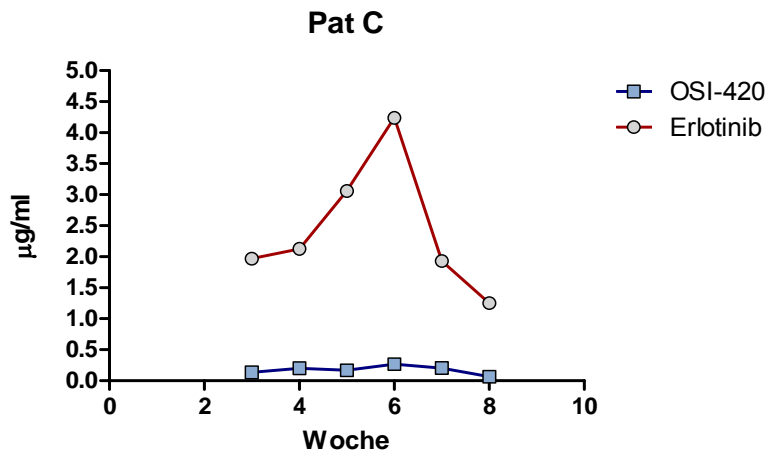


Abb. 64: Pat C und Summe Pat A-C: 4 h nach Erlotinib-Einnahme

Tab. 59: Werte bei vorzeitiger Blutabnahme

	Woche	conc. OSI	conc. Erlo		Woche	conc. OSI	conc. Erlo	Woche	conc. OSI	conc. Erlo	Woche	conc. OSI	conc. Erlo	Woche	conc. OSI	conc. Erlo
		µg/ml	µg/ml			µg/ml	µg/ml		µg/ml	µg/ml		µg/ml	µg/ml		µg/ml	µg/ml
A	B			C	D			F			G			I		
	W 6	0,014	0,512		W 2	0,017	0,471	W 3	0,028	0,538	W 22	0,014	0,385	W 29	0,000	0,044
					W 4	0,010	0,248	W 4	0,026	0,616	W 23	0,026	0,684	W 30	0,000	0,029
					W 5	0,010	0,461	W 5	0,035	0,883	W 24	0,012	0,308	W 31	0,039	0,774
								W 6	0,000	0,000	W 26	0,017	0,444	W 33	0,000	0,010
								W 7	0,029	0,642	W 27	0,019	0,487	W 34	0,000	0,020
								W 8	0,006	0,136	W 28	0,006	0,186			
											W 29	0,007	0,206			
											W 30	0,014	0,300			
											W 33	0,005	0,095			
											W 34	0,013	0,279			
											W 35	0,021	0,737			
											W 38	0,011	0,228			
											W 41	0,017	0,654			
											W 46	0,019	0,634			
											W 51	0,006	0,221			
											W 53	0,013	0,501			
											W 55	0,000	0,085			
											W 57	0,015	0,617			
											W 59	0,003	0,197			
											W 60	0,006	0,293			
											W 61	0,003	0,131			
											W 63	0,008	0,357			
											W 64	0,011	0,413			

Tab. 60: Blutabnahmezeitpunkt ca. 4 h nach Erlotinib-Einnahme

Woche	conc. OSI µg/ml	conc. Erlo µg/ml	Woche	conc. OSI µg/ml	conc. Erlo µg/ml	Woche	conc. OSI µg/ml	conc. Erlo µg/ml	Woche	conc. OSI µg/ml	conc. Erlo µg/ml		Woche	conc. OSI µg/ml	conc. Erlo µg/ml	Woche	conc. OSI µg/ml	conc. Erlo µg/ml
A			B			C			D			F	G			I		
W 3	0,013	1,069	W 3	0,068	1,482	W 3	0,134	1,969	W 6	0,228	3,899		W 25	0,021	0,737	W 32	0,103	1,297
W 4	0,045	1,515	W 4	0,068	2,468	W 4	0,204	2,129	W 7	0,131	3,119		W 31	0,091	1,841	W 35	0,046	1,178
W 5	0,019	1,106	W 5	0,039	1,040	W 5	0,170	3,060					W 36	0,035	1,067	W 36	0,131	2,068
W 6	0,027	1,804				W 6	0,268	4,239					W 37	0,100	2,095			
W 7	0,027	1,370	W 7	0,047	1,452	W 7	0,206	1,932					W 39	0,027	1,007			
W 8	0,032	1,421	W 8	0,010	0,090	W 8	0,065	1,254					W 40	0,041	1,361			
W 9	0,031	1,802											W 42	0,082	2,403			
													W 43	0,082	2,122			
													W 44	0,063	1,837			
													W 45	0,119	2,682			
													W 47	0,058	1,747			
													W 48	0,064	1,733			
													W 49	0,094	2,250			
													W 50	0,035	1,194			
													W 52	0,072	1,915			
													W 58	0,014	0,529			
													W 62	0,009	0,419			
													W 66	0,136	4,095			

6 Conclusio

Die vorliegende Diplomarbeit bietet einen interessanten Überblick über die Konzentrationsverläufe von Erlotinib und OSI-420 zu folgenden Zeitspannen:

- Einzelgabe Tag 1 (0-24 h)
- Tag 1-8 (1 Woche)
- Langzeit (Monate)

Es wurden jeweils 100 mg/Tag peroral verabreicht.

In keiner dieser drei Zeitintervalle konnte eine Kumulation beobachtet werden, dies ist vor allem bei kontinuierlicher Verabreichung klinisch relevant.

Der Hauptmetabolit OSI-420 wird zu rund 2-10 % (bezogen auf die Plasmakonzentration von Erlotinib) gebildet.

Die gewonnenen Daten stimmen mit der aktuellen Literatur überein und sind somit sehr aussagekräftig. Das bedeutet, dass im Falle der Therapie eines Pankreaskarzinoms keine Änderung der Erlotinib-Pharmakokinetik zu beobachten ist.

Weiters ist trotz der geringen Anzahl der Patienten, eine Interaktion mit Arzneistoffen der Prä- oder Co-Medikation nicht erkennbar.

Literaturverzeichnis

1. Homepage: Statistik Austria
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/krebsinzidenz_im_ueberblick/020524.html
2. Mutschler E., Schaible H.-G., Vaupel P. in: Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen; 6., völlig überarbeitete und erweiterte Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2007, pp 414-415
3. <http://old.pankreasforschungszentrum.de/erkrankung/img/pankreas.jpg>
4. Renz-Polster H., Krautzig S. in: Basislehrbuch der Inneren Medizin; 4. Auflage. Elsevier GmbH, München, 2008, pp 746-761
5. Sahora K., Trenkwitz D., Akan B., Kühner I., Götzinger P., Gnant M.: Moderne Tumorthherapie des Pankreaskarzinoms. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen, 2008, 6(3), 17-24
6. Homepage: Medizinische Universität Wien
<http://www.meduniwien.ac.at/innere-med-1/onkologie/images/pdf/Bauchspeicheldruesenkrebs.pdf>
7. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer 2002;38 (1), pp 99-166 (CSP)
8. Hsu C, Saif MW: Diabetes and Pancreatic Cancer. Highlights from the „2011 ASCO Annual Meeting“. Chicago, IL, USA: 03.07.2011; JOP, 2011 Jul 8; 12(4):330-3
9. Büchler M. W., Uhl W., Malfertheiner P. in: Pankreaserkrankungen; 2. Auflage. S. Karger AG, Basel und S. Karger GmbH, Freiburg, 2004, pp 142-147
10. <http://www.swiss-magen-darm.com/de/pankreas.html>
11. Kessler S: Memorix Spezial, Labordiagnostik; Verlag Chemie Weinheim; VCH; Deutschland 1992; pp 35-45
12. Hiddemann, Huber, Bartram in: Die Onkologie solide Tumoren, Lymphome, Leukämien; Teil 2, Springer Verlag Berlin, Heidelberg 2004, pp 994-996
13. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Colemann J, Pitt HA, Yeo CJ: Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trail, 1999 Sept; 230(3):322-8; discussion 328-30
14. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Colemann J, Pitt HA, Yeo CJ: Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trail, 1999 Sept; 230(3):322-8; discussion 328-30

15. Wöll E: (Neo-) Adjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen, 2006, 4(3), 23-25
16. Gerber PA, Buhren BA, Kürle S, Homey B: Therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors, Clinical spectrum of cutaneous adverse effects; Hautarzt, 2010 Aug; 61(8); pp 654-61
17. http://de.drugster.info/img/drug/traceva-1070_2.jpg
18. Homepage: RxList – The Internet Drug Index Chapter 1
<http://www.rxlist.com/traceva-drug.html>
19. Product Monographie; Traceva – erlotinib hydrochlorid tablets, erlotinib 25, 100, 150 mg; Hoffmann-La Roche Limited; Canada; March 14, 2011 pp1- 10
20. Kelley R., Ko A.: Erlotinib in the treatment of advanced pancreatic cancer; Journal List, Biologics; March 2008; 2(1): 83-95
21. <http://cancergrace.org/cancer-treatments/files/2009/03/her-family.jpg>
22. Monographie: Traceva 100 mg-Filmtabletten; Austria Codex 2010
23. Renouf D.J., Tang P.A., Chen R.A., et al. ; An analysis of the effect of smoking status on erlotinib pharmacokinetics (PKs), toxicity, and ability to dose escalate in phase II study of erlotinib in advanced pancreatic cancer (PC).; Journal of Clinical Oncology 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4056)
24. Luu M, Boone SL, Patel J, Sullivan P, Rademaker AW, Balagula Y, Lacourure ME; Higher severity grade of erlotinib-induced rash is associated with lower skin phototype.; Clin Exp Dermatol.; June 2011
25. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, et al.; Erlotinib plus gemcitabin compared with gemcitabin alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trails Group; Journal of Clinical Oncology, Vol 25, No15, 2007; pp 1920-1966
26. Farkouh A: Pharmakokinetik und Metabolismus von Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin; Universität Wien Dissertation, Department für klinische Pharmazie und Diagnostik, Wien (2004); pp 84-87
27. <http://blog.labplanet.com/2011/09/05/spe>
28. Sahmanovic-Hrgovic A; Universität Wien Dissertation, Department für klinische Pharmazie und Diagnostik
29. WinNonLin Version 5.0 Guide: Pharsight Corporation USA (2008)

30. Prados M, Lamborn K, Chang S et al.; Phase 1 study of erlotinib-HCl alone and combined with temozolomide in patients with stable or recurrent malignant glioma.; *Neuro-oncol.* 2006 Jan.; 8(1): 67-78

Curriculum Vitae

PERSÖNLICHE ANGABEN

Geburtsdatum: 17.11.1987
Geburtsort: Wien, Österreich
Staatsangehörigkeit: Österreich

AUSBILDUNG

- **Okt. 2006 - März 2012** **Diplomstudium Pharmazie**, Universität Wien
- **1997 - 2006** Neusprachlicher Zweig, Piaristengymnasium Wien

BERUFLICHE ERFAHRUNGEN

- **März 2011 – Jänner 2012**
Tutor im Rahmen des Praktikums für **chemische Diagnostik und klinische Pharmazie**, Universität Wien
- **Seit Oktober 2007**
Projektmanagement Assistentin (teilzeit) für klinische Studien bei **Assign Group**, Wien (Contract Research Organization)
- **Juli 2009**
Praktikum bei **Dubiotech**, Dubai Biotechnology & Research Park
- **Juli - September 2007**
Praktikum im Bereich **Projektmanagement** bei **Assign Group**, Wien

PROJEKTE

- **März 2011 – Februar 2012**
Diplomarbeit „Pharmakokinetik und Metabolismus von Erlotinib nach single dose und multiple dose“ bei Prof. Czejka, **Department für klinische Pharmazie und Diagnostik**
- **August 2007**
Teilnahme an der „**Vienna International Model United Nations**“ bei den Vereinten Nationen in Wien, nähere Informationen: www.vimun.at
- **Oktober 2005 – Februar 2006**
Fachbereichsarbeit in Chemie über das Thema „Antikörper als Therapieansatz in der Zukunft – anhand des Beispiels Herceptin® (Trastuzumab)“ im Rahmen der Matura

SPRACHEN

- **Deutsch**, Muttersprache
- **Armenisch**, bilingual
- **Englisch**, sehr gut
- **Französisch**, Grundkenntnisse (Teilnahme an einem Kommunikationskurs des Institut Français de Vienne)

EDV-KENNTNISSE

- **Microsoft Office** (Word, Excel, Power Point)