

6 Zusammenfassung

6.1 *Einleitung und Problemstellung*

In der klinischen Magnetresonanz (MR)-Tomographie werden für zahlreiche diagnostische Fragestellungen i.v. zu injizierende Kontrastmittel eingesetzt. Den weitaus überwiegenden Teil dieser Kontrastmittel stellen niedermolekulare, unspezifische, Gadolinium (Gd)-haltige Substanzen dar, die sich nach i.v. Injektion rasch im Extrazellulärraum verteilen. Diese Substanzen, wie z.B. Gadopentetat Dimeglumin (Magnevist®) oder Gadoteridol (Prohance®) sind äußerst vielseitig einsetzbar und verbessern in der MR-Tomographie z.B. die Detektion und Beurteilung von Entzündungen, Tumoren und anderen pathologischen Prozessen in allen Körperregionen. Diese niedermolekularen Substanzen erlauben durch Weiterentwicklung der Messtechnik in Form der MR-Angiographie auch die Darstellung der Arterien von Körperstamm, Kopf-Hals-Region und Extremitäten mit einer diagnostischen Aussagekraft, die der Röntgen-Angiographie nahekommt. Mit diesen Kontrastmitteln gelingt eine MR-Angiographie allerdings nur mittels schneller Messung während der ersten arteriellen Passage nach bolusförmiger peripher venöser Injektion, wobei sie hier die erforderliche Verkürzung der T_1 -Relaxationszeit des Blutes bewirken (First-Pass MR-Angiographie). Die Einsatzmöglichkeiten dieser niedermolekularen Substanzen sind jedoch aufgrund ihrer Pharmakokinetik mit kurzer Halbwertszeit und raschem Verlust des Kontrastes zwischen Intra- und Extravasalraum auch beschränkt. Für eine verbesserte Gefäßdarstellung in der MR-Angiographie mit höherer räumlicher Auflösung sind längere Messzeiten notwendig, die wiederum eine langanhaltende, selektive Kontrastierung des Intravasalraumes voraussetzen. Dieser Effekt wird durch sogenannte Blut-Pool Kontrastmittel erzielt. Ein Bedarf an solchen Blut-Pool Kontrastmitteln wird vor allem auch für die MR-Angiographie der Koronararterien gesehen. Aufgrund der länger dauernden Messung im Stadium der gleichförmigen Verteilung des Kontrastmittels im intravaskulären Kompartiment wird diese Technik als Equilibrium MR-Angiographie bezeichnet. Derartige Blut-Pool Kontrastmittel befinden sich derzeit in der klinischen Prüfung, für die klinische Anwendung zugelassen ist zum jetzigen Zeitpunkt keine dieser Substanzen. Bisherige Entwicklungen auf diesem Gebiet basieren auf Gd-haltigen Makromolekülen, z.B. Gadomer (Schering AG, Berlin) oder P792 (Laboratoire Guerbet, Paris, Frankreich). Eine weitere Substanzgruppe sind niedermolekulare Gd-Verbindungen, die nach i.v. Injektion durch Bindung an Plasmaproteine ihre Eigenschaften als Blut-Pool Kontrastmittel entfalten, z.B. MS-325 (Epix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA) oder B22956 (Bracco SA, Mailand, Italien). Schließlich werden sehr kleine superparamagnetische Eisenoxid-Partikel (ultrasmall

superparamagnetic iron oxide, USPIO) als Blut-Pool Kontrastmittel klinisch geprüft, z.B. SHU 555C (Schering AG, Berlin) oder Ferumoxytol (Advanced Magnetix, Cambridge, MA, USA). Im Vergleich dieser drei Substanzgruppen bieten USPIO Vorteile, da nur sie eine langanhaltende, selektive Kontrastierung des Intravasalraumes bewirken, während die Makromoleküle und Proteinbinder partiell extravasieren und damit das Hintergrundsignal anheben. USPIO bestehen aus dem physikalisch wirksamen, superparamagnetischen Kern und sind zur Stabilisierung mit einer organischen Hülle beschichtet. Bisherige USPIO sind mit Polymeren, z.B. Dextran oder Carboxydextran stabilisiert. Hierdurch ist der minimal mögliche Gesamtdurchmesser auf ca. 20 nm limitiert. Die Eignung als Blut-Pool Kontrastmittel verbessert sich jedoch u.a. mit abnehmendem Partikeldurchmesser. Allerdings existiert die Möglichkeit, USPIO auch mit monomeren organischen Verbindungen zu stabilisieren, wodurch der Gesamtdurchmesser gegenüber bisherigen USPIO nochmals deutlich verringert werden kann.

Ziel des hier beschriebenen Vorhabens war es, derartige Monomer-beschichtete Partikel gemeinsam mit dem Kooperationspartner in diesem Projekt, der Firma Ferropharm GmbH, als Kontrastmittel für die MRT zu entwickeln. Voraussetzung für die Realisierung des Vorhabens war, dass der Kooperationspartner mit einem durch ihn entwickelten Verfahren Eisenoxid-Partikel herstellen konnte, die einen Gesamtdurchmesser bzw. hydrodynamischen Durchmesser von weniger als 10 nm aufweisen. Hierdurch besitzen die Partikel ein optimiertes Verhältnis zwischen T_1 - und T_2 -Relaxivität, das in den Bereich makromolekularer, Gd-haltiger MR-Kontrastmittel kommt und somit in der T_1 -gewichteten Bildgebung einen stark signalsteigernden Effekt bewirkt. Diese Partikel werden als sehr kleine superparamagnetische Eisenoxid-Partikel (very small superparamagnetic iron oxide particles, VSOP) bezeichnet. VSOP sind nochmals deutlich kleiner als bislang als ultraklein bezeichnete SPIO, wie sie als Kontrastmittel bzw. Marker für spezifische Anwendungen in der MRT geprüft werden, z.B. die MR-Angiographie und die MR-Lymphographie.

6.2 Wirkstofffindung, präklinische Verträglichkeits- und Wirksamkeitsprüfung

Während der Entwicklungsphase wurden durch den Kooperationspartner in diesem Projekt im Dialog mit der eigenen Arbeitsgruppe zahlreiche Zwischenstufen bzw. Formulierungen synthetisiert. Die Bezeichnung der Substanzen der Substanzgruppe VSOP folgte dem Schema VSOP-Cxxx, wobei das C anzeigt, dass die Partikel mit Citrat beschichtet sind und mit xxx die entsprechende Herstellungsvariante der Substanz durchnummeriert wird. Durch die eigene Arbeitsgruppe wurden nahezu alle diese

Varianten systematisch bezüglich physikalischer Parameter (Kerngröße, hydrodynamischer Durchmesser, T_1 - und T_2 -Relaxivität), toxikologischer Parameter (höchste nicht toxische Dosis) und pharmakokinetischer Parameter (Bluthalbwertszeit, Kinetik der Auswirkung auf die T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten von Blut) untersucht. Die Erkenntnisse aus diesen Untersuchungen wurden für eine gezielte Optimierung der Substanz bezüglich physikalischer Parameter (hohes Verhältnis zwischen T_1 - und T_2 -Relaxivität), Pharmakokinetik (lange Bluthalbwertszeit), Toxikologie (gute Verträglichkeit) und Wirksamkeit (hohe SI im T_1 -gewichteten MR-Bild) genutzt. Im präklinischen Abschnitt dieser Arbeit werden insgesamt vier umfangreiche Studien beschrieben. Hiervon entfällt eine reine Wirksamkeitsstudie bezüglich der MR-Angiographie der Koronararterien auf die Zwischenstufe VSOP-C91. Mit der endgültigen Variante VSOP-C184 wurden zwei reine Wirksamkeitsuntersuchungen durchgeführt, davon eine Studie zur First-Pass MR-Angiographie, die zweite Studie zur MR-tomographischen Darstellung von Lebertumoren. Letztendlich wurde diese endgültige Variante VSOP-C184 gemäß entsprechenden Richtlinien einer ausführlichen präklinischen Charakterisierung bezüglich Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Toxikologie und orientierender Wirksamkeit unterzogen, um die Voraussetzungen für die klinische Prüfung zu schaffen.

6.2.1 VSOP-C91: Equilibrium MR-Angiographie der Koronararterien

Eine der ersten Varianten, die bezüglich physikalischer Parameter und Wirksamkeitsdaten die o.g. Anforderungen erfüllte, war VSOP-C91. Die Partikel von VSOP-C91 hatten einen Kerndurchmesser von 5 nm und einen hydrodynamischen Durchmesser von 7,0 nm. In demineralisiertem Wasser betragen die Relaxivitäten bei 0,94 T 16 (T_1) und 32 (T_2) l/(mmol*s). Mit dieser Variante wurde experimentell eine ausführliche Untersuchung ihrer Wirksamkeit in der Equilibrium MR-Angiographie der Koronararterien durchgeführt. Hierbei wurde ein Vergleich mit zwei zugelassenen Gd-haltigen niedermolekularen Kontrastmitteln durchgeführt, dies waren die unspezifische Verbindung Gadopentetat Dimeglumin (Magnevist®) und Gadobenat Dimeglumin (Multihance®), das aufgrund seiner leichten Proteinbindung gegenüber unspezifischen Verbindungen einen leichten Vorteil in der MR-Angiographie aufweist. Die Dosierungen waren 0,060 mmol Fe/kg für VSOP-C91, 0,3 mmol Gd/kg für Gadopentetat Dimeglumin und 0,2 mmol Gd/kg für Gadobenat Dimeglumin. An fünf narkotisierten und beatmeten Minischweinen wurden bei 1,5 T insgesamt 15 Herzuntersuchungen durchgeführt. Mit einer EKG-getriggerten MR-angiographischen 3D-GRE Sequenz wurden Messungen vor sowie seriell bis 35 min nach Kontrastmittelinjektion (n=5 Tiere pro Substanz) jeweils während Atemstopp durchgeführt. Es erfolgte eine quantitative (S/R, SD/R) und eine qualitative (Bildqualität, vier Parameter

zur Darstellung der Koronararterien) Auswertung. Unmittelbar nach Injektion von VSOP-C91, Gadopentetat Dimeglumin und Gadobenat Dimeglumin war das S/R im Blut um 102%, 94% und 103%, im Myokard um 29%, 83% und 83% höher ($p < 0,05$ im Vergleich VSOP-C91 zu den Gd-Verbindungen) als in der präkontrast Untersuchung. Für den gesamten postkontrast Verlauf ergab sich als SD/R zwischen Koronararterie und Myokard für VSOP-C91 im Vergleich zu den Gd-Verbindungen ein signifikant höherer Wert. Die qualitative Auswertung ergab für VSOP-C91 bei insgesamt vergleichbarer allgemeiner Bildqualität eine signifikant bessere Bewertung für den Kontrast, die Darstellung der linken Koronararterie und für die Darstellung von Abgängen der Seitenäste. In diesem Studienabschnitt konnte gezeigt werden, dass das Blut-Pool Kontrastmittel VSOP-C91, ein Vorläufer der endgültigen Substanz VSOP-C184, in der Equilibrium MR-Angiographie der Koronararterien bei einer Dosis von 0,06 mmol Fe/kg gegenüber den niedermolekularen Substanzen Gadopentetat Dimeglumin und Gadobenat Dimeglumin einen signifikant höheren und länger anhaltenden Kontrast zwischen Koronararterie und Myokard ergibt und zu einer qualitativ signifikant besseren, insgesamt sehr guten Darstellung der Koronararterien führt.

6.2.2 VSOP-C184: First-Pass MR-Angiographie der Aorta und Nierenarterien

Ein Blut-Pool Kontrastmittel für die MR-Gefäßdiagnostik sollte nicht alleine für die Anwendung während der Equilibriumphase geeignet sein, sondern auch die Möglichkeit bieten, eine First-Pass MR-Angiographie durchzuführen. Gründe hierfür sind z.B., dass eine venöse Überlagerung vermieden werden oder dass eine zeitaufgelöste Gefäßdarstellung erfolgen soll. Daher wurde in diesem Teilprojekt die Eignung von VSOP-C184, dem Kandidaten für die klinische Prüfung, für die First-pass MR-Angiographie im Vergleich zu Gadopentetat Dimeglumin (Magnevist®) untersucht. Hierzu wurden an narkotisierten Minischweinen bei 1,5 T insgesamt 15 Untersuchungen durchgeführt. VSOP-C184 hat einen Kerndurchmesser von 4 nm und einen Gesamtpartikeldurchmesser von $7,0 \pm 0,15$ nm. In demineralisiertem Wasser betragen die Relaxivitäten bei 0,94 T $20,1$ (T_1) und $37,1$ (T_2) $l \cdot mmol^{-1} \cdot s^{-1}$. VSOP-C184 wurde in den Dosierungen 0,015, 0,025 und 0,035 mmol Fe/kg eingesetzt, Gadopentetat Dimeglumin in den Dosierungen 0,1 und 0,2 mmol Gd/kg (jeweils $n=3$ Untersuchungen pro Dosis und Kontrastmittel). Messungen erfolgten unter Verwendung einer 4-Kanal Phased Array Körperspule mit einer MR-angiographischen 3D-GRE Sequenz mit einer Messdauer von 11 s jeweils vor sowie 12 s nach bolusförmiger Injektion des Kontrastmittels in eine Ohrtrandvene. In der quantitativen Auswertung wurden der intravaskuläre Signalanstieg (Enhancement, ENH) und die Konturschärfe (Vessel Edge Definition, VED) bestimmt, in

der qualitativen Auswertung Kontrast und Abgrenzbarkeit der Nierenarterien. Die Resultate zeigen, dass für VSOP-C184 in den Dosierungen von 0,025 und 0,035 mmol Fe/kg quantitativ und qualitativ vergleichbare Resultate erzielt werden wie mit Gadopentetat Dimeglumin. Somit kann gefolgert werden, dass VSOP-C184 nicht nur für die Equilibrium MR-Angiographie geeignet ist, sondern auch für die First-Pass MR-Angiographie, um z.B. Arterien ohne störende venöse Überlagerung darzustellen.

6.2.3 VSOP-C184: MR-tomographische Darstellung von Lebertumoren

Nachdem gezeigt wurde, dass ein Blut-Pool Kontrastmittel aus der Substanzgruppe VSOP für die MR-Angiographie sowohl im Equilibrium als auch während des First-Pass geeignet ist, sollte geprüft werden, ob VSOP-C184 auch für die klassische Indikation von superparamagnetischen Eisenoxid-Partikeln, der MR-Tomographie von Lebertumoren, eingesetzt werden kann. Hierbei sollte insbesondere geprüft werden, ob neben dem bekannten Effekt der signalmindernden Wirkung in T_2 -gewichteten Spätaufnahmen, auch ein verwertbarer signalsteigernder Effekt in der dynamischen T_1 -gewichteten Untersuchung eintritt. Insgesamt wurden hierzu 20 Kaninchen mit intrahepatischem VX-2 Karzinom bei 1,5 T untersucht. VSOP-C184 wurde in den Dosierungen 0,015 und 0,025 mmol Fe/kg eingesetzt, zum Vergleich Gadopentetat Dimeglumin (Magnevist®) mit 0,15 mmol Gd/kg und Ferucarbotran (Resovist®) mit 0,015 mmol Fe/kg. Es wurden jeweils 5 Tiere pro Dosis und Kontrastmittel untersucht. Das MR Protokoll umfasste eine T_1 -gewichtete, dynamische 2D-GRE (T_1 -GRE) Sequenz vor sowie alle 6 s bis 42 s nach Injektion sowie eine T_2 -gewichtete Turbo Spinecho Sequenz (T_2 -TSE) vor und 5 min nach Injektion. Es erfolgte eine quantitative Auswertung (SD/R) und ein Vergleich der Kontrastmittel anhand einer nicht parametrischen Varianzanalyse. In der T_1 -GRE führen VSOP-C184 (0,015 und 0,025 mmol Fe/kg), Gadopentetat Dimeglumin und Ferucarbotran zu folgendem maximalen SD/R: $18,3 \pm 2,6$, $23,6 \pm 4,2$, $14,1 \pm 2,9$, und $12,5 \pm 4,0$. Die SD/R Werte für beide VSOP-C184 Dosierungen liegen signifikant ($p < 0,05$) über dem SD/R der beiden anderen Substanzen. In der T_2 -TSE ist das absolute SD/R: $17,1 \pm 4,4$, $16,9 \pm 3,2$, $9,8 \pm 2,2$, und $18,3 \pm 7,9$ ohne Unterschied zwischen VSOP-C184 und Ferucarbotran, die beide ein signifikant höheres SD/R als Gadopentetat Dimeglumin aufweisen. Aus diesen Untersuchungen kann geschlossen werden, dass VSOP-C184 in der MR-Tomographie von Lebertumoren ab einer Dosis von 0,015 mmol Fe/kg sowohl für die T_1 -gewichtete dynamische Untersuchung als auch für die T_2 -gewichtete späte Untersuchung eingesetzt werden kann.

6.2.4 VSOP-C184: Präklinische Charakterisierung

Nach den gezielten Wirksamkeitsstudien zur Equilibrium und First-Pass MR-Angiographie sowie zur Leberdiagnostik sollten die Voraussetzungen geschaffen werden, mit VSOP-C184 eine klinische Prüfung zu beginnen. Daher wurde für diese Substanz eine entsprechende präklinische in vivo Charakterisierung unter Berücksichtigung der ICH Richtlinien durchgeführt. Daten zur Pharmakokinetik wurden an insgesamt 36 Ratten und 9 Schweinen erhoben. Hierzu wurde vor und zu mehreren Zeitpunkten nach i.v. Injektion von VSOP-C184 in den Dosierungen 0,015, 0,045 und 0,075 mmol Fe/kg Blutproben entnommen und der Eisengehalt sowie T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten bestimmt. Des Weiteren wurden an 42 Ratten mittels MR-Tomographie Signalintensitäten von Leber und Milz bestimmt, sowie 24 h und 28 d nach Injektion der drei Dosierungen von VSOP-C184 Eisenbestimmungen von Leber, Milz und Restkörper quantitativ durchgeführt. An 18 Ratten (Abdominalgefäße) und 9 Minischweinen (Koronararterien) wurden für die drei Dosierungen Untersuchungen zur Wirksamkeit in der Equilibrium MR-Angiographie durchgeführt. Folgende Untersuchungen wurden nach eigenen Maßgaben und mittels standardisierter Methoden in einem externen, zertifizierten Labor durchgeführt:

Untersuchungen zur Auswirkung der i.v. Injektion von VSOP-C184 in einer Dosierung von 0,075 mmol Fe/kg auf kardiovaskuläre Parameter am Schwein, akute Toxizität nach einmaliger Gabe an Mäusen und Ratten, Toxizität nach wiederholter Gabe an Ratten (maximale kumulative Dosis: 8 mmol Fe/kg) und Schweinen (kumulative Dosis: 3 mmol Fe/kg) und Genotoxizität. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit für die drei Dosierungen von VSOP-C184 anhand quantitativer Eisenbestimmung ist an der Ratte $15,4 \pm 3,9$, $21,3 \pm 5,5$ und $28,4 \pm 8,9$ min und am Schwein $22,1 \pm 1,7$, $36,1 \pm 4,2$ und $59,6 \pm 9,2$ min. Die entsprechenden, über T_1 - und T_2 -Relaxometrie ermittelten Werte führen zu ähnlichen Ergebnissen. Die quantitative Eisenbestimmung zeigte nur in der Leber für die höchste Dosis 24 h nach Injektion einen signifikant erhöhten Wert. Die Wirksamkeitsprüfung in der MR-Angiographie zeigte dosisabhängig eine deutliche Steigerung der intravasalen S/R-Werte mit exzellenter Darstellung der Abdominalgefäße an der Ratte und der Koronararterien am Schwein für die beiden höheren Dosierungen. Die Untersuchungen der kardiovaskulären Parameter ergab nach Injektion von 0,075 mmol Fe/kg VSOP-C184 keine klinisch relevanten Veränderungen, insbesondere keine, für i.v. applizierte partikuläre Substanzen bekannte pulmonalarterielle Druckerhöhung. In der akuten Toxizitätsprüfung mit einmaliger Gabe wurde für die Maus und die Ratte als Dosis ohne Effekte 0,83 mmol Fe/kg ermittelt, für die Maus wurde eine LD_{50} von mehr als 17,9 mmol Fe/kg berechnet, für die Ratte eine LD_{50} von 12,2 (männlich) bzw. 8,7 (weiblich). In der Toxizitätsprüfung mit mehrfacher Gabe verstarb kein Tier und es wurden keine klinisch

signifikanten Symptome beobachtet. Die histologischen Untersuchungen zeigten keine Organ- bzw. Gewebeschädigungen, jedoch Anreicherung von Eisen in Makrophagen und Endothelzellen mit Ausnahme des zentralen Nervensystems. Es wurden keine Hinweise für eine Zytotoxizität oder Mutagenität von VSOP-C184 gefunden. In dieser präklinischen in vivo Charakterisierung erwies sich VSOP-C184 als sicher und gut verträglich. Zusammen mit den vorteilhaften Wirksamkeitsdaten zur Equilibrium-MR-Angiographie war daher die Durchführung einer klinischen Studie der Phase I gerechtfertigt.

6.3 *Klinische Verträglichkeits- und Wirksamkeitsprüfung (klinische Phase I und IB)*

Die klinische Prüfung umfasste zwei Abschnitte. Im ersten Abschnitt, der klinischen Phase I Prüfung, wurden Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit erhoben, des Weiteren als Surrogatparameter für die Wirksamkeit ex vivo Relaxationszeiten von Blutproben der Probanden bestimmt. In der klinischen Phase IB Prüfung an gesunden Probanden wurde gezielt der Frage nachgegangen, mit welcher Untersuchungstechnik der Effekt von VSOP-C184 effektiv für die MR-Angiographie der Koronararterien genutzt werden kann.

6.3.1 *Klinische Phase I: Verträglichkeitsprüfung an gesunden Probanden*

Insgesamt wurde 18 gesunden Probanden entweder VSOP-C184 in Dosierungen von 0,015, 0,045, oder 0,075 mmol Fe/kg (n=5 pro Dosis) oder Placebo (n=1 pro Dosis) intravenös appliziert. Hierbei wurde die niedrigste Dosierung als langsame Infusion, die beiden höheren Dosierungen als Bolusinjektion verabreicht. Es wurden vor sowie bis 13 Tage nach Applikation das körperliche Befinden und Vitalparameter registriert, Blutproben für klinische Chemie und Relaxometrie (0,94 T) abgenommen sowie Urinalysen durchgeführt. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen auf. In der höchsten Dosisgruppe wurden 45 – 50 min nach Injektion als nicht schwerwiegende unerwünschte Wirkungen mit starker Ausprägung bei einem Probanden Blutdruckabfall, bei einem weiteren Probanden ein Abfall der Sauerstoffsättigung beobachtet, diese gingen ohne Medikation rasch zurück, wobei ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen wurde. Im übrigen wurden bei den Vitalparametern und Laborparametern keine relevanten Änderungen gesehen. Bei den Parametern zum Eisenstoffwechsel zeigte sich eine kurzfristige dosisabhängige Änderung. Nach Injektion von VSOP-C184 lagen die T₁-Relaxationszeiten von Blut für 18 min (0,045 mmol Fe/kg) bzw. 60 min (0,075 mmol Fe/kg) unter 100 ms. Diese Untersuchung zeigt, dass VSOP-C184 ein als Bolus applizierbares, gut verträgliches und sicheres Kontrastmittel für

die MRT ist. Aufgrund von Pharmakokinetik und Relaxometrie erscheint es als Blut-Pool Kontrastmittel für die MR-Angiographie gut geeignet.

6.3.2 Klinische Phase IB: Wirksamkeit in der MR-Angiographie der Koronararterien

In dieser ersten Wirksamkeitsprüfung sollte die Eignung von VSOP-C184 als Kontrastmittel für die MR-Angiographie der Koronararterien untersucht werden. Bei sechs gesunden Probanden wurden bei 1,5 Tesla die Koronararterien präkontrast mit TOF 3D-GRE Sequenzen sowie nach intravenöser Injektion von 0,045 mmol Fe/kg VSOP-C184 mit inversions-präparierten Sequenzen sowohl in Atemstopp- als auch Navigatortechnik untersucht. Es erfolgte eine quantitative (SD/R, VED, Durchmesser und Länge der rechten Koronararterie) und eine qualitative Auswertung. Unterschiede wurden mit dem Wilcoxon Test für gepaarte Stichproben auf Signifikanz geprüft ($p < 0,05$). Zusätzlich wurden Daten zu Verträglichkeit und Sicherheit erfasst. VSOP-C184 führt in der MR-Angiographie der Koronararterien zu einer signifikanten Steigerung von SD/R und VED sowohl in Atemstopp als auch Navigator Sequenzen. Der messbare Gefäßdurchmesser ist in den prä- und postkontrast Sequenzen gleich. VSOP-C184 führt gegenüber der Nativuntersuchung zu einer signifikant längerstreckigen Darstellung der Koronararterien. In der Atemstopp und Navigator Sequenz werden post- gegenüber präkontrast signifikant höhere scores erzielt. Postkontrast war in 4/6 Fällen mit einer Messung eine volumendeckende Darstellung des Herzens mit langstreckiger Darstellung aller drei Koronararterienhauptstämme mit hoher Qualität möglich. Es traten keine relevanten unerwünschten Wirkungen auf. VSOP-C184 ist ein wirksames Blut-Pool Kontrastmittel für die MR-Angiographie der Koronararterien und erlaubt hierbei die Abbildung des gesamten Herzens mit einer Navigator gesteuerten Messung.

6.4 Schlussfolgerung

Die auf der Basis sehr kleiner, Citrat stabilisierter magnetischer Eisenoxid-Nanopartikel neu entwickelte Substanz VSOP-C184 ist aufgrund der hier beschriebenen umfassenden präklinischen Charakterisierung und der klinischen Verträglichkeitsprüfung ein sicheres und gut verträgliches Kontrastmittel für die MR-Tomographie. Die durchgeführten experimentellen Untersuchungen und die erste Wirksamkeitsprüfung an gesunden Probanden zeigen, dass VSOP-C184 ein wirksames Blut-Pool Kontrastmittel für die Equilibrium MR-Angiographie ist. Das Kontrastmittel VSOP-C184 ermöglicht damit neue Wege in der kardiovaskulären MR-Bildgebung, da eine MR-Angiographie der Koronararterien in einer einzelnen volumendeckenden 3D-Ganzherzdarstellung möglich wird. Darüber hinaus konnte experimentell gezeigt werden, dass VSOP-C184 auch als

Kontrastmittel für die First-Pass MR-Angiographie geeignet ist und hier im Vergleich zu niedermolekularen Standard-Kontrastmitteln äquivalente Ergebnisse liefert. Letztendlich ermöglicht VSOP-C184 in der MR-Diagnostik von Lebertumoren neue Ansätze, da es Eigenschaften von jeweils optimierten T₂- und T₁-Kontrastmitteln kombiniert.

Somit ist VSOP-C184 auf der Basis der bisherigen präklinischen und klinischen Untersuchungen ein sicheres, verträgliches, hoch wirksames und vielseitig einsetzbares neues Kontrastmittel für die MR-Tomographie. Die Ergebnisse rechtfertigen eine weitere klinische Entwicklung zu den Indikationen MR-Angiographie der Koronararterien, MR-Angiographie des Körperstammes, der Halsarterien und der peripheren Arterien sowie MR-Diagnostik von Lebertumoren.