

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Klinische Verträglichkeitsstudie - Phase I**

#### **4.1.1 Demographische Ergebnisse**

Insgesamt nahmen 18 gesunde männliche Probanden an der Studie teil. Die Altersspanne schwankte von 19 bis 43J. Das Durchschnittsalter lag bei  $32\pm 8,1$ J. Die durchschnittliche Größe belief sich auf  $181\pm 6$  cm, das Durchschnittsgewicht auf  $79,8\pm 8,8$  kg. Der ermittelte Body Mass Index (BMI) lag bei  $24,3\pm 2,6$  kg/m<sup>2</sup>.

Fünfzehn der Probanden wurde das Kontrastmittel VSOP-C184 appliziert (5 pro Dosisgruppe), den anderen 3 Probanden (1 pro Dosisgruppe) wurde eine Placebosubstanz verabreicht.

Das Alter und Gewicht der Probanden waren zwischen den einzelnen Gruppen vergleichbar. Die vor dem Einschluss der Probanden ausgeführte ausführliche Anamnese derselben ließ keine Erkrankungen oder in der Vergangenheit durchgemachte Erkrankungen erkennen, welche die Sicherheit der Probanden zur Zeit der Studie hätte gefährden bzw. die Objektivität der Studie hätte in Zweifel ziehen können. Es wurden bei der medizinischen Betreuung während der Studie und in der Nachbetreuung in den Tagen danach keine ernsthaften pathologischen Befunde bei den Untersuchten festgestellt.

Die bei klinischen Studien üblichen Urin-Drogentests, der Alkohol-Atemtest, die Hepatitis- und HIV-Serologie waren bei den eingeschlossenen Probanden allesamt ohne pathologischen Befund.

#### **4.1.2 Aufgetretene Nebenwirkungen**

Da über die Dauer der gesamten Studie keiner der Probanden unter ernsthaften Nebenwirkungen zu leiden hatte, musste keine Person ausgeschlossen oder ausgetauscht werden.

Während der Studie traten 26 Nebenwirkungen bei insgesamt 11 der 18 Probanden auf, was einem prozentualen Anteil von 61% entspricht (siehe Tabelle 4.1). Keine unerwünschte Wirkung wurde als schwer klassifiziert. Von den beobachteten Nebenwirkungen traten in der Gruppe A insgesamt 4 auf (15,3%). Insgesamt 8 Nebenwirkungen (30,7%) entfielen auf Gruppe B und 14. Unerwünschte Ereignisse traten in der Gruppe C auf, was 53,8% aller Ereignisse entspricht. In der Plazebogruppe wurden 2 Nebenwirkungen registriert. Dabei musste jedoch keine der Nebenwirkungen medikamentös, wie etwa durch Antihistaminika oder Glukokortikoide behandelt werden.

<b>Tabelle 4.1</b>		<b>Registrierte unerwünschten Wirkungen</b>			
Proband Nummer/ Gruppe	Unerwünschte Wirkung	Zeitpunkt Beginn nach Injektion (h:min oder Tage)	Dauer (h:min oder Tage)	Stärke	Beziehung zum Prüfpräparat
001 / A	Keine				
002 / A	1. Kopfschmerz	9 Tage	7 Tage	mild	kein Bezug
	2. Verstopfte Nase	9 Tage	7 Tage	mild	kein Bezug
003 / A	Keine				
004 / A	1. Nierenkolik	6 Tage	8 Tage	stark	kein Bezug
	2. Erkältungssymptome	11 Tage	10 Tage	mäßig	kein Bezug
005 / P	Keine				
006 / A	Keine				
007 / B	1. Wärmegefühl im Körper	00:00	00:03	mild	möglicher Bezug
	2. Weicher Stuhl	24:00	15:00	mild	kein Bezug
	3. Meteorismus	24:00	15:00	mäßig	kein Bezug
008 / B	Keine				
009 / P	1. Diarrhoe	35:30	24:00	mild	kein Bezug
	2. Meteorismus	35:30	24:00	mild	kein Bezug
010 / B	Keine				
011 / B	1. Erkältungssymptome	49:45	14 Tage	mild	kein Bezug
	2. Kopfschmerzen	49:45	08:30	mäßig	nicht bewertbar
012 / B	1. Kopfschmerzen	-02:30	10:12	mild	kein Bezug
013 / C	1. Kältegefühl im Arm während Injektion des Prüfpräparates	00:00	00:01	mild	möglicher Bezug
	2. Diarrhoe	34:00	29:00	mild	kein Bezug
014 / P	Keine				
015 / C	1. Kopfschmerzen	00:25	00:10	mild	möglicher Bezug
	2. Druckgefühl und Taubheitsgefühl in der Hand	00:36	01:04	mild	möglicher Bezug
	3. Kalter Schweiß	00:30	00:10	mild	möglicher Bezug
	4. Blutdruckabfall	00:50	00:05	stark	möglicher Bezug
	5. Fingerspitzenödem an beiden Händen	01:00	00:40	mäßig	möglicher Bezug
016 / C	1. Parästhesien in der linken Hand	01:00	05:00	mild	möglicher Bezug
	2. Schweregefühl der Beine	06:00	01:00	mild	möglicher Bezug
017 / C	1. Schwindel	00:45	00:25	stark	möglicher Bezug
	2. Kurzatmigkeit	00:45	00:35	stark	möglicher Bezug
	3. Magenkrämpfe	00:45	00:35	stark	möglicher Bezug
018 / C	1. Verstopfte Nase	- 03:00	9 Tage	mild	kein Bezug
	2. Meteorismus	01:00	10:00	mild	möglicher Bezug

A = 0,015 mmol Fe/kg  
B = 0,045 mmol Fe/kg  
C = 0,075 mmol Fe/kg  
P = Placebo

Alle der in Gruppe A aufgetretenen Nebenwirkungen wurden nach Auswertung der Daten nicht auf die Gabe von VSOP-C184 zurückgeführt. Eines der acht aufgetretenen Symptome in Gruppe B könnte ggf. auf die Einnahme der Testsubstanz zurückgeführt werden, wohingegen 12 der 14 Nebenwirkungen in Gruppe C wahrscheinlich mit der Applikation der Testsubstanz zusammenhängen. Dabei waren 17 Nebenwirkungen milder Natur, vier waren mittelgradig und 5 waren von starker Intensität. Letztere traten bei 3 der 18 Probanden auf. Eine der fünf deutlichen Nebenwirkungen trat in Gruppe A auf und stand dem Untersucher zufolge nicht im Zusammenhang mit der Applikation des Kontrastmittels. Es handelte sich dabei um eine Nierenkolik, die 6 Tage nach VSOP-C184 Gabe auftrat. Zwei Wochen nach der Kolik wurde ein Harnleiterkonkrement nachgewiesen.

Bei den anderen schweren Nebenwirkungen, die bei 2 Probanden aus Gruppe C auftraten, handelte es sich um Blutdruckabfall, Schwindelgefühl, Kurzatmigkeit und Tenesmen. Diese wurden durch den Untersucher als „wahrscheinlich testsubstanzbezogen“ gewertet, da diese etwa 45-50 min. nach Injektion auftraten und nach kurzer Zeit ohne Gabe von Medikamenten wieder verschwanden.

#### **4.1.2.1 Körperliche Anamnese, Vitalzeichen, EKG und Sauerstoffsättigung**

Die abschließende körperliche Untersuchung erbrachte keine wesentlichen Änderungen im Vergleich zu den Voruntersuchungen. Vergleicht man die individuellen Werte der einzelnen Personen im Verlauf der 7 post Testsubstanz Kontrollen, liegen alle Abweichungen im Rahmen der täglichen Schwankungen. Es wurden mit Ausnahme der Testperson Nummer 015 keine nennenswerten Abweichungen registriert. Testperson 015 erlitt etwa 50 min. nach Applikation einen signifikanten Blutdruckabfall auf 80/40 mm HG, was einer ernsthaften Nebenwirkung entspricht. In diesem Zusammenhang trat auch ein Anstieg der Herzfrequenz auf 124 Schläge pro Minute auf, der zunächst unmittelbar nach Applikation der Substanz bei 50 Schlägen pro Minute lag (siehe Tabelle 3 oben). Die Symptome klangen nach einigen Minuten ab, ohne dass eine medikamentöse Intervention notwendig geworden wäre.

In der EKG Untersuchung der Probanden konnte im Verlauf nach Applikation keine Änderung festgestellt werden. Versuchsobjekt 001 hatte kleinere klinisch irrelevante Änderungen der QRS-Zeit am Tag 14.

Bei der Bestimmung der Sauerstoffsättigung gab es, mit Ausnahme des Probanden Nummer 017, keine nennenswerten Abweichungen von der Norm. In diesem Fall kam es im Zusammenhang von vorübergehender Kurzatmigkeit zu einem Abfall der Sättigung auf 89%, was als Nebenwirkung gewertet wurde. Auch diese verschwand, ohne dass medikamentös oder anderweitig reagiert werden musste, innerhalb weniger Minuten.

#### **4.1.3 Klinische Chemie**

Die Ergebnisse aus Hämatologie und klinischer Chemie waren ohne Ausnahme bei allen 18 Probanden im Rahmen normaler Werte oder zeigten unwesentliche Abweichungen von der Norm.

Studienobjekt 006 hatte am Tag 14 nach Applikation der Testsubstanz erhöhte Werte der Kreatininphosphokinase (596,0 U/l, norm: 55-170 U/l) und GOT (78,8 U/l, norm: 17-59 U/l). In der Nachkontrolle 8 Tage später zeigten sich weiter leicht erhöhte Werte, bei einem Kreatininphosphokinasewert von 183,7 U/l - die GOT befand sich mit 39,6 U/l jedoch wieder im Normbereich. Die erhöhten Werte rührten am ehesten vom extensiven Bodybuilding Training in der Freizeit der Testperson zu diesem Zeitpunkt.

Die Eisenspiegel stiegen nach Injektion von VSOP-C184, sanken jedoch nach 2 Wochen wieder auf Normniveau.

#### **4.1.4 Pharmakodynamik**

Der Spiegel des für die Eisenspeicherung wichtigen Ferritin lag vor und unmittelbar nach Gabe des eisenhaltigen Kontrastmittels im Normbereich. Zwei bis acht Tage nach Injektion stieg der Ferritinwert in der mittleren und hohen Dosisgruppe (0,045 und 0,075 mmol Fe/kg, Tabelle 4.2), wobei der maximale Anstieg etwa das Doppelte der Norm betrug. Der Transferrinspiegel und die Fe-Bindungskapazität veränderten sich

auch in der hohen Dosisgruppe von 0,075 mmol Fe/kg dagegen nicht (siehe Tabelle 4.5).

<b>Tabelle 4.2:</b>		<b>Transferrin- und Ferritinwerte sowie totale Eisenbindungs- kapazität (TEBK) im Plasma vor und nach i.v. Injektion von VSOP-C184</b>			
<b>Transferrin (*2,0-3,6 g/l)</b>	<b>Placebo</b>	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>Gruppe C</b>	
Studientag					
Screen	2,53 ± 0,32	2,35 ± 0,26	2,39 ± 0,30	2,46 ± 0,32	
prä (Tag 1)	2,30 ± 0,40	2,34 ± 0,31	2,15 ± 0,20	2,37 ± 0,20	
2 h (Tag 1)	1,83 ± 1,07	2,38 ± 0,25	2,20 ± 0,23	2,36 ± 0,14	
4 h (Tag 1)	2,32 ± 0,38	2,37 ± 0,36	2,13 ± 0,21	2,30 ± 0,11	
Tag 2	2,46 ± 0,68	2,22 ± 0,34	2,24 ± 0,20	2,24 ± 0,19	
Tag 3	2,77 ± 0,71	2,59 ± 0,26	2,36 ± 0,30	2,49 ± 0,11	
Tag 4	2,68 ± 0,62	2,52 ± 0,20	2,35 ± 0,24	2,36 ± 0,10	
Tag 8	2,70 ± 0,51	2,42 ± 0,44	2,31 ± 0,31	2,33 ± 0,16	
Tag 14	2,47 ± 0,49	2,33 ± 0,38	2,20 ± 0,24	2,31 ± 0,25	

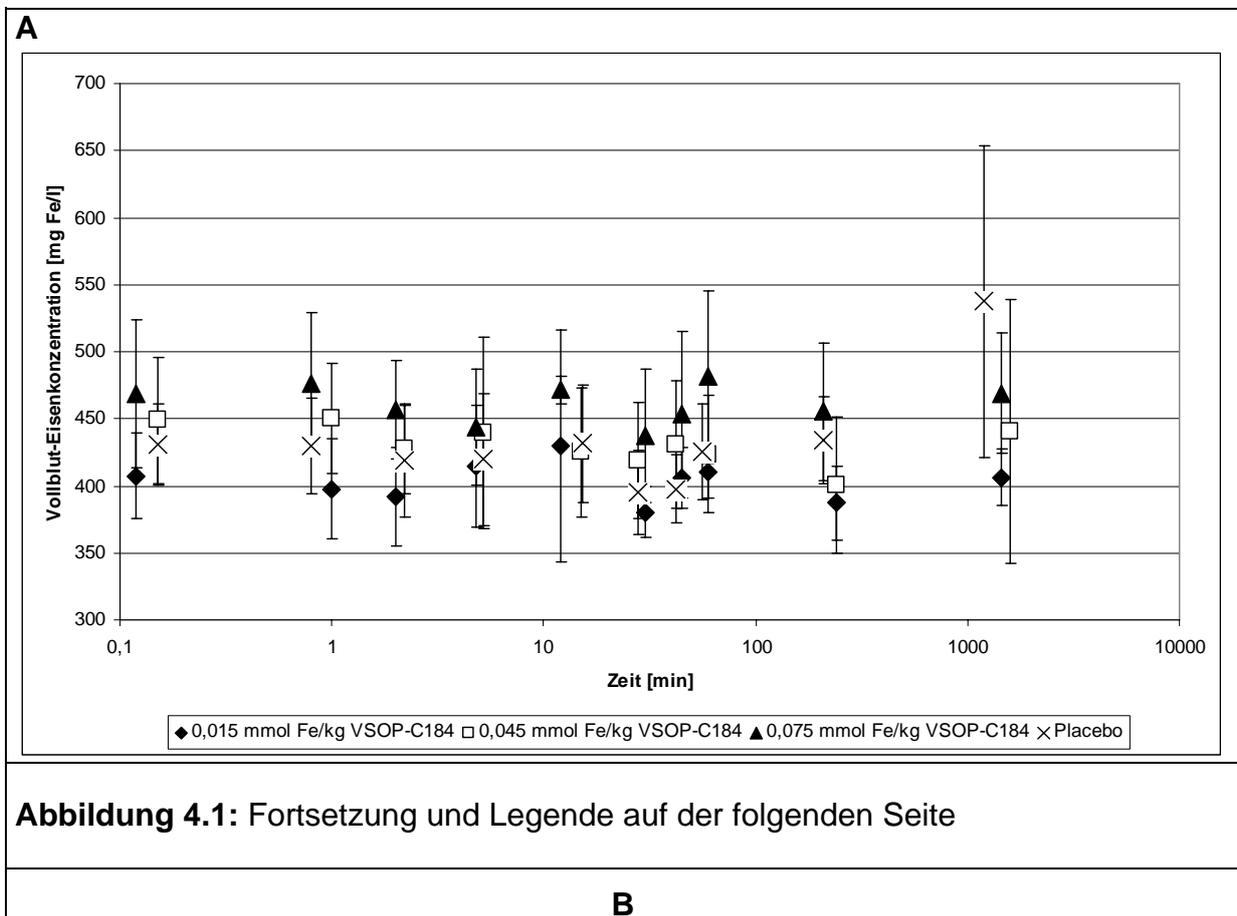
<b>Ferritin (*35-217 µg/ml)</b>	<b>Placebo</b>	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>Gruppe C</b>
Zeitpunkt				
Screen	88,10 ± 6,22	136,57 ± 67,33	69,01 ± 19,75	69,79 ± 49,92
prä (Tag 1)	71,44 ± 17,74	114,43 ± 85,06	63,80 ± 14,04	65,85 ± 51,82
2 h (Tag 1)	72,10 ± 22,71	113,06 ± 81,01	73,16 ± 19,32	81,45 ± 62,28
4 h (Tag 1)	72,35 ± 20,06	117,47 ± 84,49	69,45 ± 19,61	74,31 ± 53,20
Tag 2	73,41 ± 26,35	140,51 ± 80,26	116,54 ± 19,00	147,31 ± 53,44
Tag 3	96,94 ± 48,73	146,62 ± 73,15	158,30 ± 21,43	207,67 ± 74,14
Tag 4	72,27 ± 25,69	144,07 ± 81,39	165,21 ± 22,60	204,67 ± 59,92

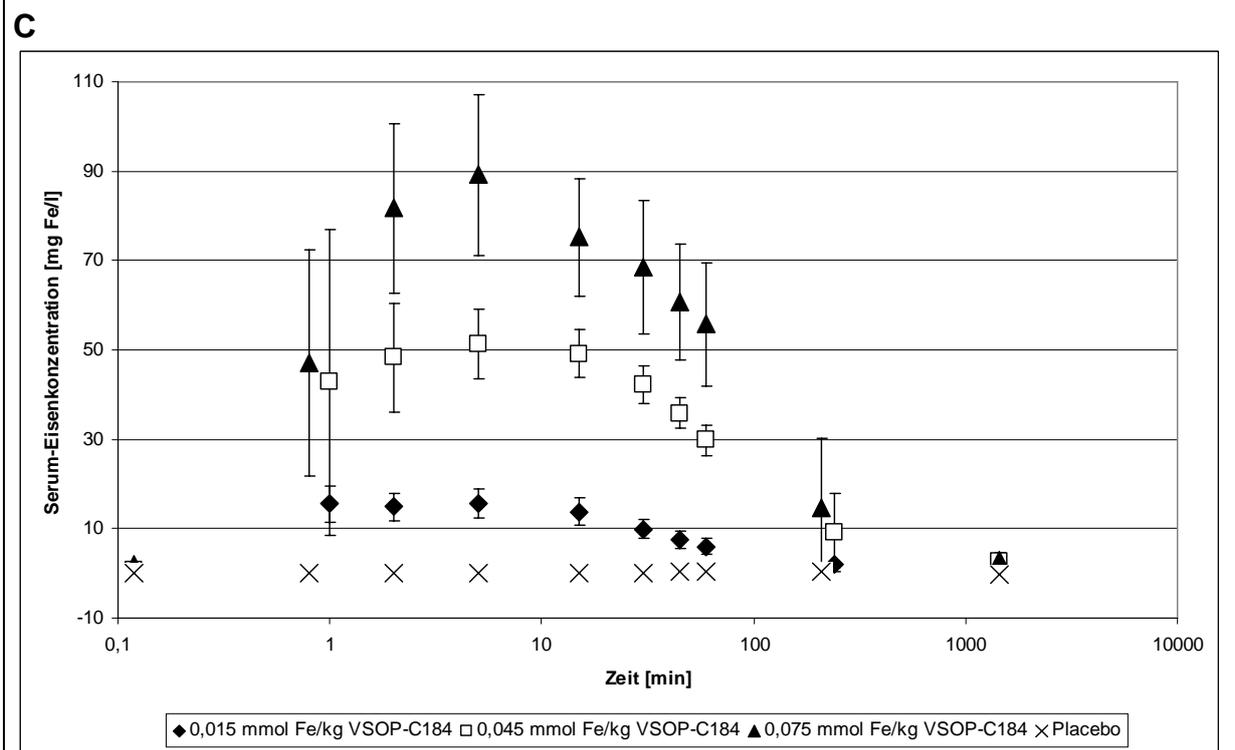
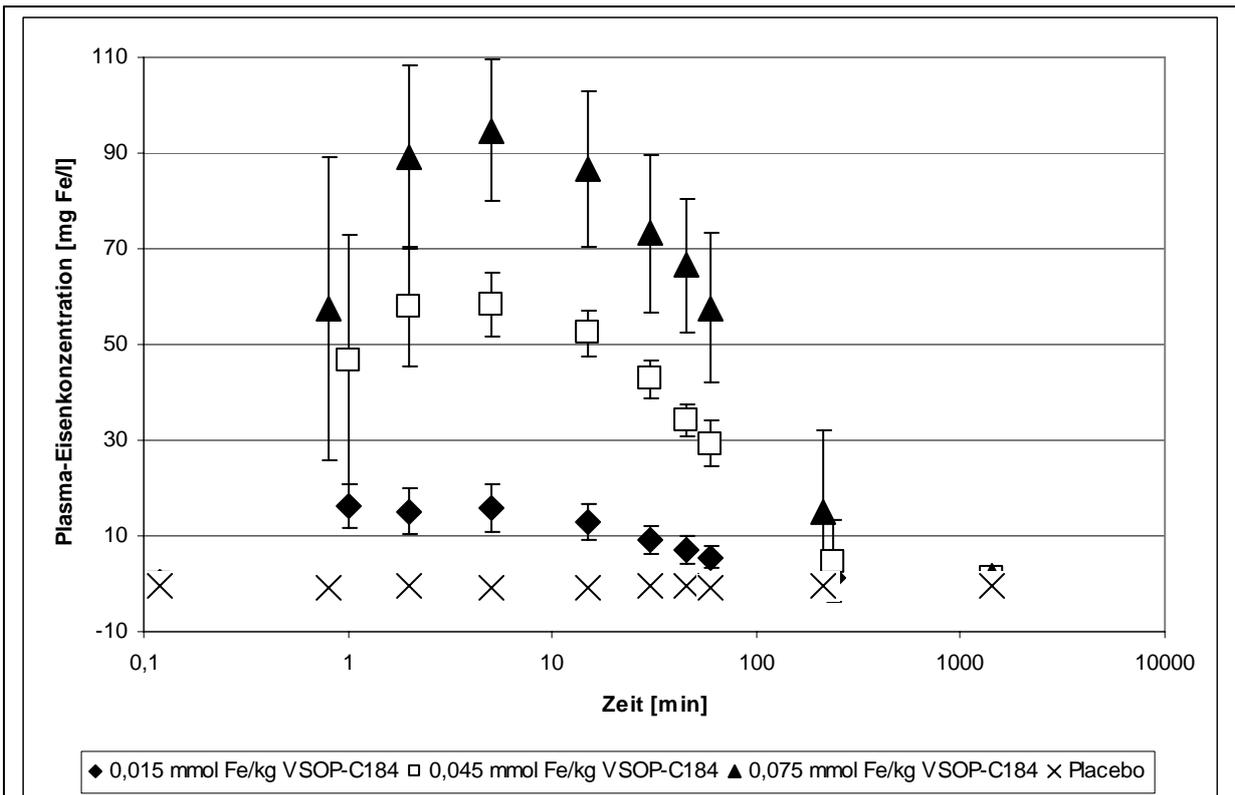
Tag 8	66,65 ± 15,52	127,95 ± 76,96	150,29 ± 33,91	140,33 ± 48,56
Tag 14	65,12 ± 11,82	115,91 ± 71,15	106,82 ± 36,76	113,69 ± 69,46

<b>TEBK (*44,8-80,6 µmol/l)</b>	<b>Placebo</b>	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>Gruppe C</b>
Zeitpunkt				
Screen	68,23 ± 8,37	64,60 ± 9,65	64,06 ± 10,29	65,24 ± 5,33
prä (Tag 1)	59,03 ± 11,09	58,16 ± 6,10	56,82 ± 5,80	60,22 ± 4,86
2 h (Tag 1)	62,23 ± 15,04	60,98 ± 8,16	75,78 ± 8,37	87,06 ± 5,70
4 h (Tag 1)	62,77 ± 14,36	59,64 ± 8,51	64,10 ± 10,49	63,64 ± 9,23
Tag 2	62,23 ± 10,17	59,34 ± 6,57	56,12 ± 5,18	55,48 ± 4,24
Tag 3	71,67 ± 18,83	69,24 ± 8,86	62,34 ± 9,88	67,92 ± 6,19
Tag 4	70,00 ± 9,06	66,28 ± 8,96	63,70 ± 7,91	67,02 ± 8,38
Tag 8	64,37 ± 9,30	66,32 ± 11,76	60,44 ± 7,39	61,32 ± 6,84
Tag 14	63,37 ± 12,76	62,62 ± 8,25	59,72 ± 8,41	61,62 ± 3,65
Anmerkungen: Dosierungen: A = 0,015 mmol/kg, B = 0,045 mmol/kg, C = 0,075 mmol/kg *Referenzbereich des Labores Zeitangabe entspricht Studientag, Tag nach Injektion = Studientag – 1				

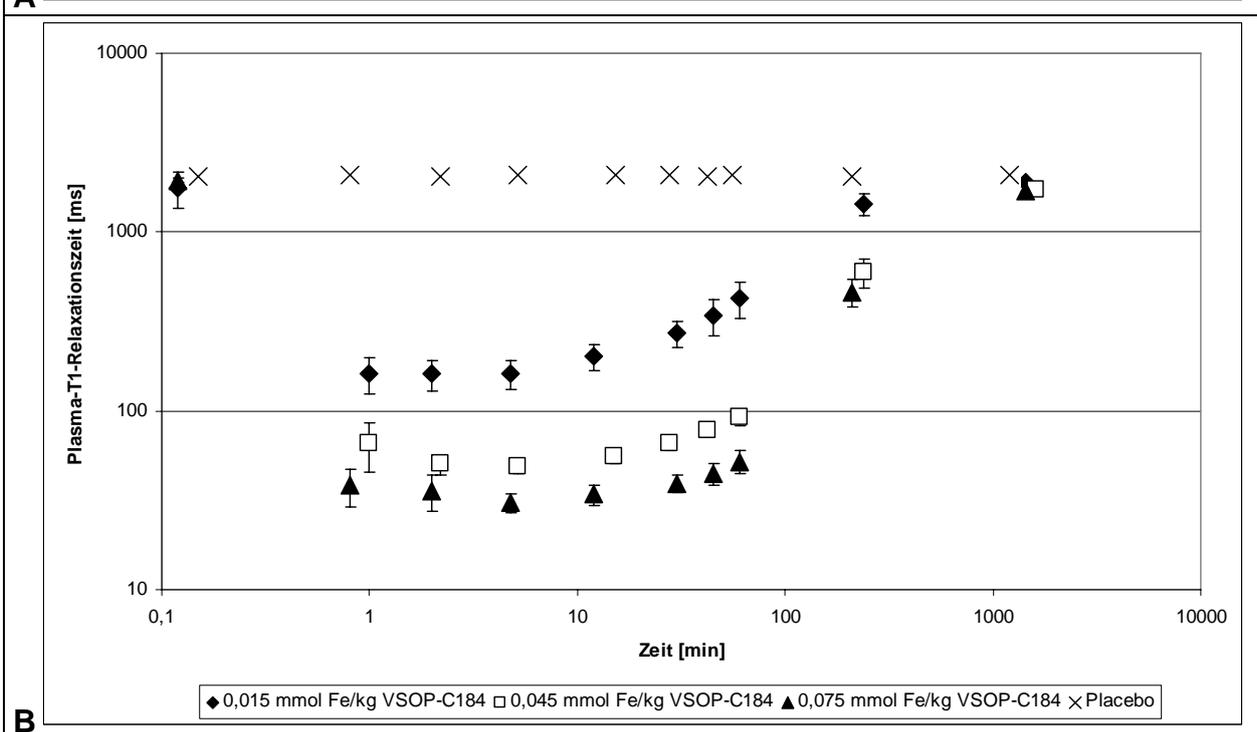
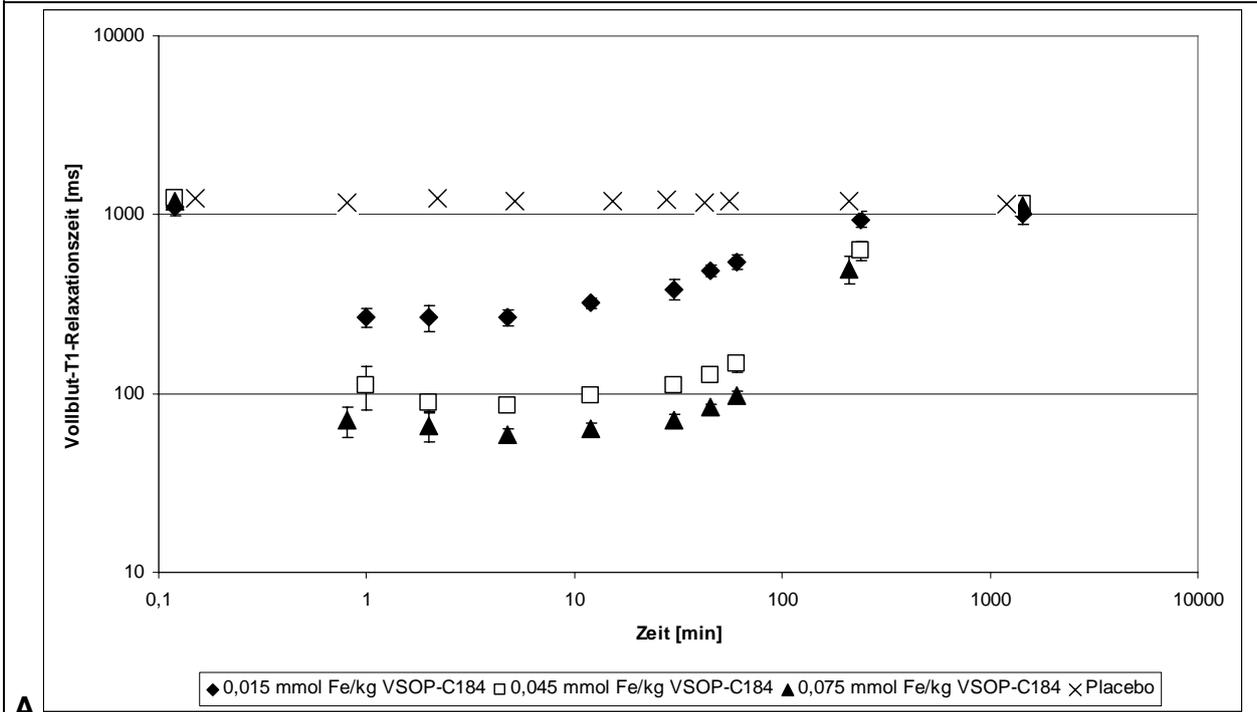
### 4.1.5 Pharmakokinetik

Verglichen mit der Ausgangsuntersuchung zeigte sich im Blut nach Gabe des eisenhaltigen Kontrastmittels keine signifikante Änderung der Serumwerte im Verlauf. Dagegen stiegen erwartungsgemäß die Plasma- und Serumeisenkonzentration nach Gabe von VSOP-C184 deutlich an. Die höchsten Konzentrationen konnten 2 bis 5 min. nach Injektion beobachtet werden und korrelierten mit der verabreichten Dosis. Dementsprechend unterschieden sich in Abhängigkeit von der Dosisgruppe die maximalen Konzentrationen in Serum und Plasma signifikant. Die beobachtete Eliminationshalbwertszeit belief sich auf 0,5 bis 1,5 Stunden (Abbildung 4.1, Tabelle 4.3).

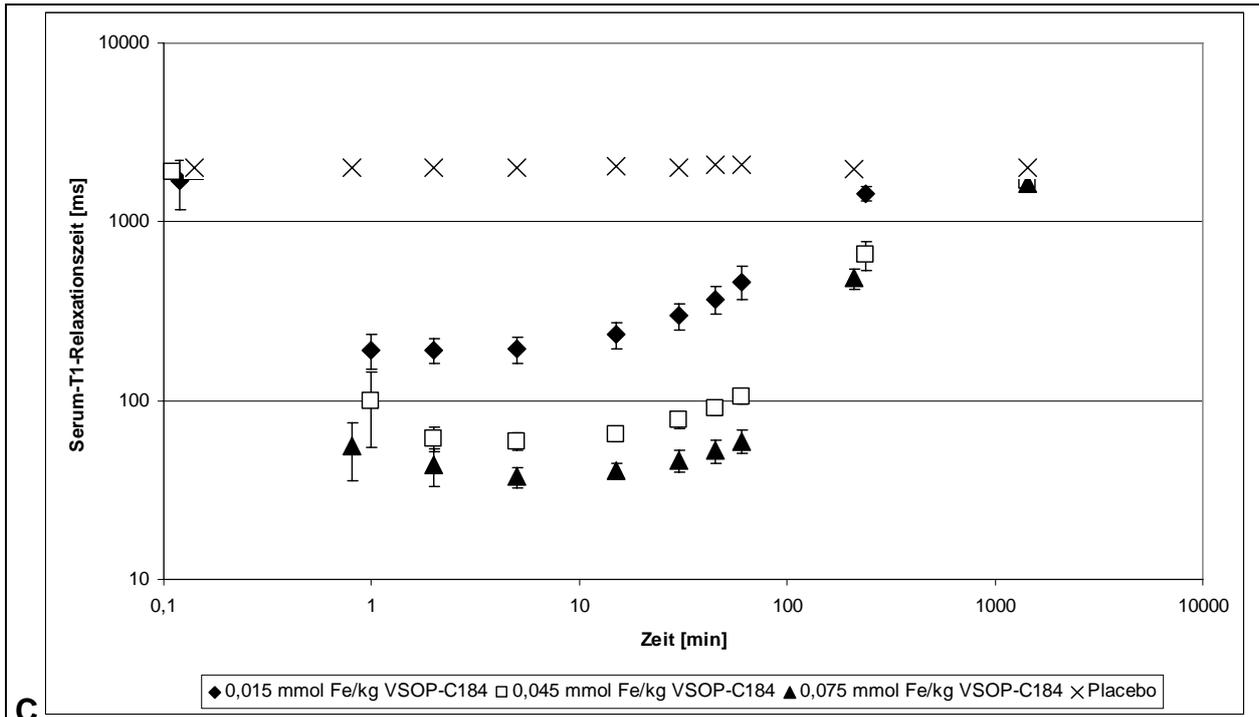




**Abbildung 4.1:** Eisenkonzentration vor und bis 24 h nach intravenöser Injektion von VSOP-C184 in Vollblut (A), Plasma (B) und Serum (C) für die drei verschiedenen Dosierungen sowie für die Placebo-Gruppe.

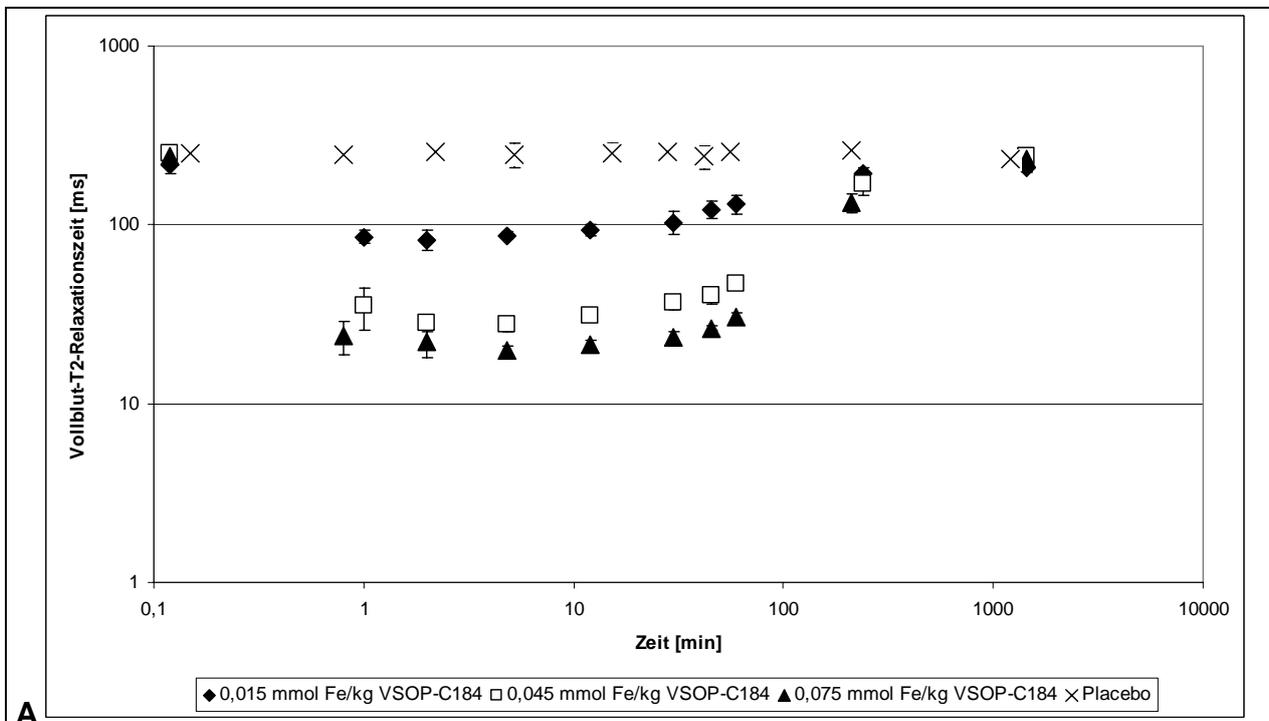


**Abbildung 4.2:** Fortsetzung und Legende auf der folgenden Seite



**Abbildung 4.2:**

$T_1$ -Relaxationszeiten vor und bis 24 h nach intravenöser Injektion von VSOP-C184 in Vollblut (A), Plasma (B) und Serum (C) für die drei verschiedenen Dosierungen sowie für die Placebo-Gruppe. Die gestrichelte Linie repräsentiert eine  $T_1$ -Relaxationszeit von 100 ms.



**Abbildung 4.3:** Fortsetzung und Legende auf der folgenden Seite

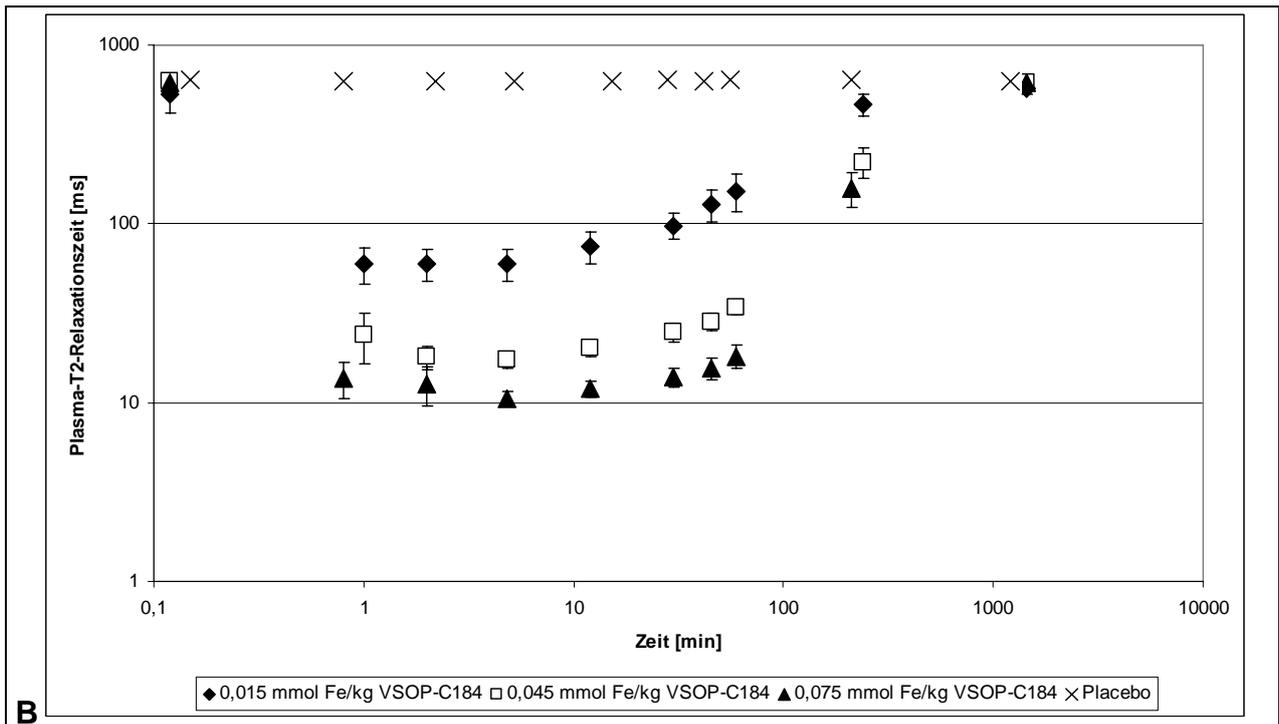


Abbildung 4.3 Fortsetzung und Legende siehe unten.

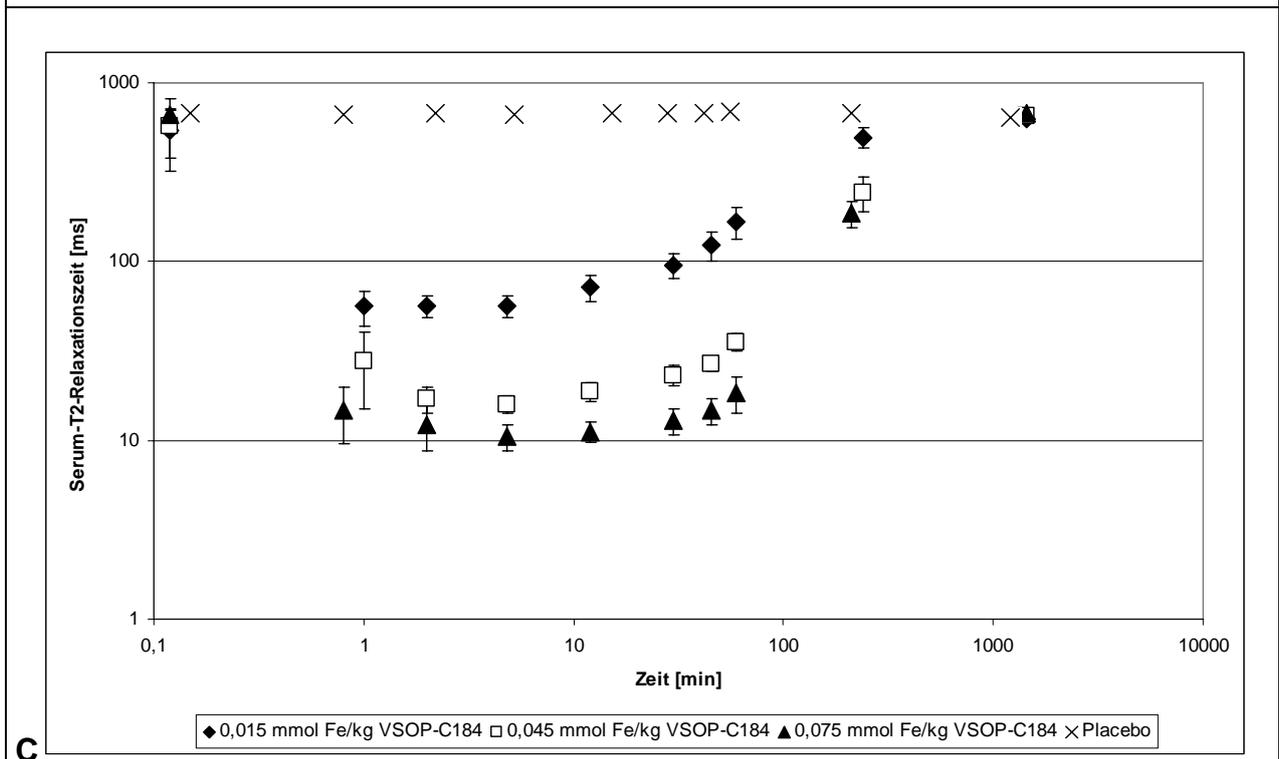


Abbildung 4.3:

T<sub>2</sub>-Relaxationszeiten vor und bis 24 h nach intravenöser Injektion von VSOP-C184 in Vollblut (A), Plasma (B) und Serum (C) für die drei verschiedenen Dosierungen sowie für die Placebo-Gruppe.

Tabelle 4.3:	Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2\beta}$ ) von Serum, Plasma und Vollblut nach Injektion von VSOP-C184, berechnet anhand von $T_1$ - und $T_2$ -Relaxationszeiten sowie mittels Bestimmung der Eisenkonzentrationen.							
	$t_{1/2\beta}$ (Serum) [min]			$t_{1/2\beta}$ (Plasma) [min]			$t_{1/2\beta}$ (Vollblut) [min]	
	$T_1$	$T_2$	AES	$T_1$	$T_2$	AES	$T_1$	$T_2$
Dosierung [mmol Fe/kg]								
0,015	40 ± 8	33 ± 5	33 ± 5	36 ± 5	35 ± 4	34 ± 11	35 ± 6	52 ± 7
0,045	62 ± 4	50 ± 6	66 ± 9	59 ± 6	54 ± 5	54 ± 6	64 ± 8	59 ± 5
0,075	76 ± 12	71 ± 13	70 ± 10	68 ± 7	68 ± 8	65 ± 12	69 ± 8	74 ± 3

Tabelle 4.4	Ex-vivo Relaxationszeiten von Serum, Plasma und Vollblut 5 min nach i.v. Injektion von VSOP-C184 am Menschen					
	$T_1$ -Relaxationszeit [ms]			$T_2$ -Relaxationszeit [ms]		
	Serum	Plasma	Vollblut	Serum	Plasma	Vollblut
Dosierung [mmol Fe/kg]						
Placebo	1996,7 ± 55,1	2066,7 ± 57,7	1200,0 ± 104,4	667,9 ± 56,5	630,6 ± 19,4	245,8 ± 48,0
0,015	193,1 ± 35,8	162,2 ± 34,0	265,8 ± 28,9	56,5 ± 8,4	59,4 ± 13,5	87,2 ± 4,9
0,045	58,8 ± 7,4	49,1 ± 5,3	86,0 ± 7,4	15,9 ± 1,9	17,4 ± 1,9	27,5 ± 2,4
0,075	37,2 ± 5,9	30,4 ± 4,3	58,8 ± 5,4	10,3 ± 2,1	10,5 ± 1,2	19,6 ± 1,4

<b>Transferrin (*2,0-3,6 g/l)</b>	<b>Placebo</b>	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>Gruppe C</b>
Studientag				
Screen	2,53 ± 0,32	2,35 ± 0,26	2,39 ± 0,30	2,46 ± 0,32
prä (Tag 1)	2,30 ± 0,40	2,34 ± 0,31	2,15 ± 0,20	2,37 ± 0,20
2 h (Tag 1)	1,83 ± 1,07	2,38 ± 0,25	2,20 ± 0,23	2,36 ± 0,14
4 h (Tag 1)	2,32 ± 0,38	2,37 ± 0,36	2,13 ± 0,21	2,30 ± 0,11
Tag 2	2,46 ± 0,68	2,22 ± 0,34	2,24 ± 0,20	2,24 ± 0,19
Tag 3	2,77 ± 0,71	2,59 ± 0,26	2,36 ± 0,30	2,49 ± 0,11
Tag 4	2,68 ± 0,62	2,52 ± 0,20	2,35 ± 0,24	2,36 ± 0,10
Tag 8	2,70 ± 0,51	2,42 ± 0,44	2,31 ± 0,31	2,33 ± 0,16
Tag 14	2,47 ± 0,49	2,33 ± 0,38	2,20 ± 0,24	2,31 ± 0,25

<b>Ferritin (*35-217 µg/ml)</b>	<b>Placebo</b>	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>Gruppe C</b>
Zeitpunkt				
Screen	88,10 ± 6,22	136,57 ± 67,33	69,01 ± 19,75	69,79 ± 49,92
prä (Tag 1)	71,44 ± 17,74	114,43 ± 85,06	63,80 ± 14,04	65,85 ± 51,82
2 h (Tag 1)	72,10 ± 22,71	113,06 ± 81,01	73,16 ± 19,32	81,45 ± 62,28
4 h (Tag 1)	72,35 ± 20,06	117,47 ± 84,49	69,45 ± 19,61	74,31 ± 53,20
Tag 2	73,41 ± 26,35	140,51 ± 80,26	116,54 ± 19,00	147,31 ± 53,44
Tag 3	96,94 ± 48,73	146,62 ± 73,15	158,30 ± 21,43	207,67 ± 74,14
Tag 4	72,27 ± 25,69	144,07 ± 81,39	165,21 ± 22,60	204,67 ± 59,92
Tag 8	66,65 ± 15,52	127,95 ± 76,96	150,29 ± 33,91	140,33 ± 48,56
Tag 14	65,12 ± 11,82	115,91 ± 71,15	106,82 ± 36,76	113,69 ± 69,46

<b>TEBK (*44,8-80,6 µmol/l)</b>	<b>Placebo</b>	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>Gruppe C</b>
Zeitpunkt				
Screen	68,23 ± 8,37	64,60 ± 9,65	64,06 ± 10,29	65,24 ± 5,33
prä (Tag 1)	59,03 ± 11,09	58,16 ± 6,10	56,82 ± 5,80	60,22 ± 4,86
2 h (Tag 1)	62,23 ± 15,04	60,98 ± 8,16	75,78 ± 8,37	87,06 ± 5,70
4 h (Tag 1)	62,77 ± 14,36	59,64 ± 8,51	64,10 ± 10,49	63,64 ± 9,23
Tag 2	62,23 ± 10,17	59,34 ± 6,57	56,12 ± 5,18	55,48 ± 4,24
Tag 3	71,67 ± 18,83	69,24 ± 8,86	62,34 ± 9,88	67,92 ± 6,19
Tag 4	70,00 ± 9,06	66,28 ± 8,96	63,70 ± 7,91	67,02 ± 8,38
Tag 8	64,37 ± 9,30	66,32 ± 11,76	60,44 ± 7,39	61,32 ± 6,84
Tag 14	63,37 ± 12,76	62,62 ± 8,25	59,72 ± 8,41	61,62 ± 3,65
Anmerkungen: Dosierungen: A = 0,015 mmol/kg, B = 0,045 mmol/kg, C = 0,075 mmol/kg *Referenzbereich des Labors Zeitangabe entspricht Studientag, Tag nach Injektion = Studientag – 1				

Die T1- und T2-Relaxationszeiten in Blut, Plasma und Serum wurden im Vergleich zu den Probanden der Placebogruppe deutlich herabgesetzt. (Abbildung 4.2 und Abbildung 4.3, Tabelle 4.4). Dabei hatten die Relaxationszeiten 2 bis 5 min. nach Injektion von VSOP-C184 ihr Minimum. Der Zeitpunkt, zu dem die T1 Relaxationszeit kürzer als 100 Millisekunden betrug, war  $17 \pm 5$  min. (bei 0,045 mmol Fe/kg) und  $60 \pm 9$  (0,075 mmol Fe/kg) für Blut,  $68 \pm 12$  und  $148 \pm 16$  für Plasma und  $59 \pm 7$  und  $132 \pm 21$  für Serum. Der Unterschied der geringsten T1- und T2- Relaxationszeiten, die in Blut, Serum und Plasma erreicht wurden, unterschieden sich signifikant innerhalb der verschiedenen Dosisgruppen ( $P < 0,05$ ).

## 4.2 Phase IB - Erste klinische Wirksamkeitsprüfung für VSOP-C184 in der MR-Angiographie der Koronararterien

### 4.2.1 MR Tomographie

Es gelang nur bei drei der sechs Probanden mit Hilfe des vorgesehenen Protokolls, die gezielten 3D-Volumina entlang der rechten Koronararterie, des linken Hauptstammes und die proximalen Anteile von LAD und LCX mit Atemstopp- und Navigatorsequenzen sowohl in prä- als auch postkontrast vollständig abzubilden. (Tabelle 4.6). Eine der Untersuchungen musste im Ablauf verkürzt werden, da der Patient einen unkontrollierbaren Harndrang verspürte, in einem anderen Fall musste die Untersuchung wegen Klaustrophobie vorzeitig beendet werden. Einer der Patienten konnte nicht über einen längeren Zeitraum ruhig auf der Stelle liegen. Dies führte folglich zu Bewegungsartefakten in allen Navigator gestützten Untersuchungen.

Da die rechte Koronararterie am häufigsten und am besten abgebildet war, wurde die auf die Herzkranzgefäße bezogene quantitative und qualitative Auswertung auf die RCA beschränkt.

<b>Tabelle 4.3:</b>	<b>Aufschlüsselung der auswertbaren Sequenzen</b>	
Sequenz	RCA	LAD/LCX
präkontrast Atemstopp	6/6	6/6
präkontrast Navigator	6/6	4/6
postkontrast Atemstopp	6/6	4/6
postkontrast Navigator*	5/6	
spät postkontrast Atemstopp	5/6	3/6
Anmerkung:	Die Zahlen stellen den Anteil der gemessenen Sequenzen in Bezug auf die Gesamtzahl der Probanden (n=6) dar. *Bei 5 Probanden wurde in der postkontrast Untersuchung ein möglichst großer Anteil von RCA und LAD/LCX mit einer einzelnen volumendeckenden Navigator Sequenz erfasst.	

#### 4.2.2 Quantitative Auswertung

Sowohl das SD/R als auch die VED der RCA (proximales sowie mittleres Drittel) wiesen in Atemstopp-, als auch in Navigatortechnik nach Injektion von VSOP-C184 im Vergleich zur Nativaufnahme einen statistisch signifikanten Unterschied auf ( $p < 0,05$ ) (Tabelle 4.7).

<b>Tabelle 4.4:</b>		<b>Ergebnisse der quantitativen Auswertung von SD/R und VED an der RCA in der MR-Angiographie der Koronararterien vor sowie nach i.v. Injektion von VSOP-C184</b>	
		proximales Drittel	Mittleres Drittel
SD/R			
Atemstopp präkontrast	3,46 ± 0,33	2,90 ± 0,27	
Atemstopp postkontrast	4,73 ± 0,64	4,12 ± 0,62	
Navigator präkontrast	4,03 ± 0,51	3,48 ± 0,36	
Navigator postkontrast	6,39 ± 1,68	4,97 ± 1,03	
VED			
Atemstopp präkontrast	1,21 ± 0,18	1,01 ± 0,13	
Atemstopp postkontrast	2,34 ± 0,65	2,08 ± 0,41	
Navigator präkontrast	1,89 ± 0,45	1,74 ± 0,32	
Navigator postkontrast	3,01 ± 0,58	2,88 ± 0,57	
Anmerkung:	Im proximalen- und im mittleren Drittel der RCA sind für SD/R und VED die Werte in der Atemstopp- und der Navigator Sequenz nach Kontrastmittelinjektion (post) im Vergleich zur Nativuntersuchung signifikant höher ( $p < 0,05$ ). Die SD/R-Werte sind in der Nativuntersuchung und nach Kontrastmittelinjektion im proximalen- und mittleren Drittel der RCA für die Navigator im Vergleich zur Atemstopp Sequenz signifikant höher. Die VED-Werte sind in der Nativuntersuchung für die Navigator im Vergleich zur Atemstopp Sequenz signifikant höher, nach Kontrastmittelgabe besteht hier kein Unterschied.		

Dabei wurde beobachtet, dass sich die SD/R Werte nativ und post KM in den navigatorgestützten Sequenzen deutlich von denen in Breath-Hold-Technik unterschieden ( $p < 0,05$ ). Dies galt sowohl für das proximale, als auch für das mittlere Drittel der RCA. Die Vessel Edge Definition (VED) Werte waren vor Kontrastmittelapplikation in der Navigator- im Vergleich zu der Atemstopptechnik signifikant höher. Nach KM Applikation bestand dagegen kein nennenswerter Unterschied mehr.

Bezüglich des gemessenen Durchmessers der rechten Koronararterie, wurde sowohl zwischen Breath-Hold- und Navigatorsequenzen, als auch prä- zu post KM-Applikation kein Unterschied gefunden (Tabelle 4.8). In Atemstopp Technik wurde vor und nach KM Gabe kein wesentlicher Unterschied festgestellt. Dagegen konnte in den Navigator gegateten Sequenzen nach Applikation von VSOP-C184 eine signifikant längere Koronararterie beobachtet werden (Tabelle 4.8). Im Vergleich von Prä- und Postkontrast konnten keine Unterschiede zwischen Atemstopp- und Navigatorsequenzen bezüglich der Länge der RCA gefunden werden.

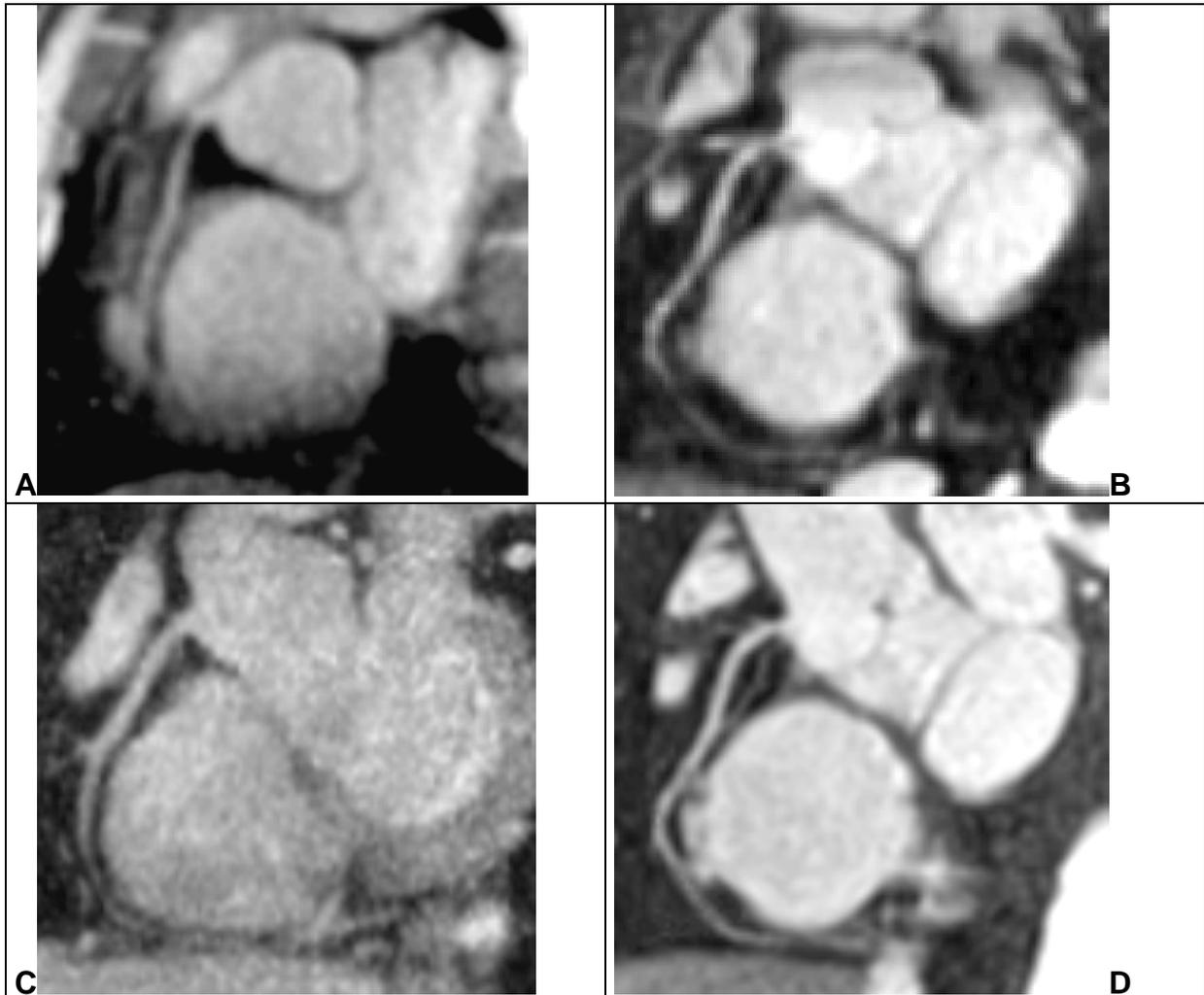
<b>Tabelle 4.5:</b>	<b>Ergebnisse der Auswertung von Durchmesser und Länge der RCA in der MR-Angiographie der Koronararterien vor sowie nach i.v. Injektion von VSOP-C184</b>	
	Durchmesser [mm]	Länge [mm]
Atemstopp präkontrast (n=6)	3,71 ± 0,50	91,8 ± 6,49
Atemstopp postkontrast (n=6)	3,56 ± 0,49	108 ± 16,8
Navigator präkontrast (n=5)	3,51 ± 0,48	99,8 ± 21,8
Navigator postkontrast (n=5)	3,51 ± 0,40	113 ± 19,7
<p>Anmerkung: Es konnten sowohl zwischen der prä- und postkontrast Untersuchung als auch zwischen der Navigator- bzw. Atemstoppmessung bezüglich der RCA keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Länge der RCA unterschied sich in der Atemstopp Sequenz nicht zwischen prä- und postkontrast Untersuchung. In der Navigator Sequenz ist die RCA jedoch in der postkontrast Untersuchung signifikant länger.</p>		

### 4.2.3 Qualitative Auswertung

Sowohl in den Sequenzen in Atemstopp-, als auch in Navigatorsequenzen wurden nach Kontrastmittelapplikation bei der Auswertung des qualitativen Scores ein höherer Summenscore erreicht als vor Kontrastmittelgabe (Abbildung 4.4). Dagegen fand sich im Vergleich der Atemstopptechnik zu den Navigatorsequenzen vor KM-Gabe bzw. nach Gabe von VSOP-C184 kein signifikanter Unterschied. Aufgrund der unterschiedlichen Anzahl der Untersuchungen und der verschiedenen Sequenzen wurden die Ergebnisse als Mittelwerte aufgetragen, um somit die Ergebnisse besser zu veranschaulichen (Tabelle 4.9).

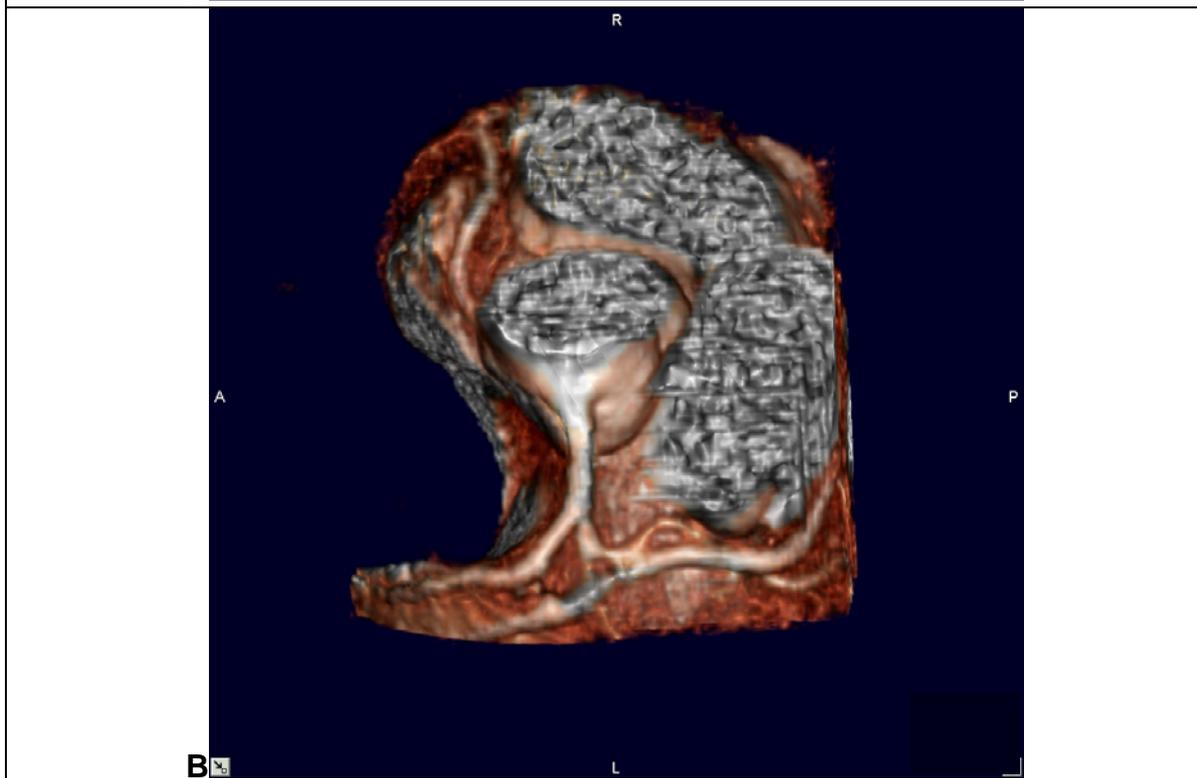
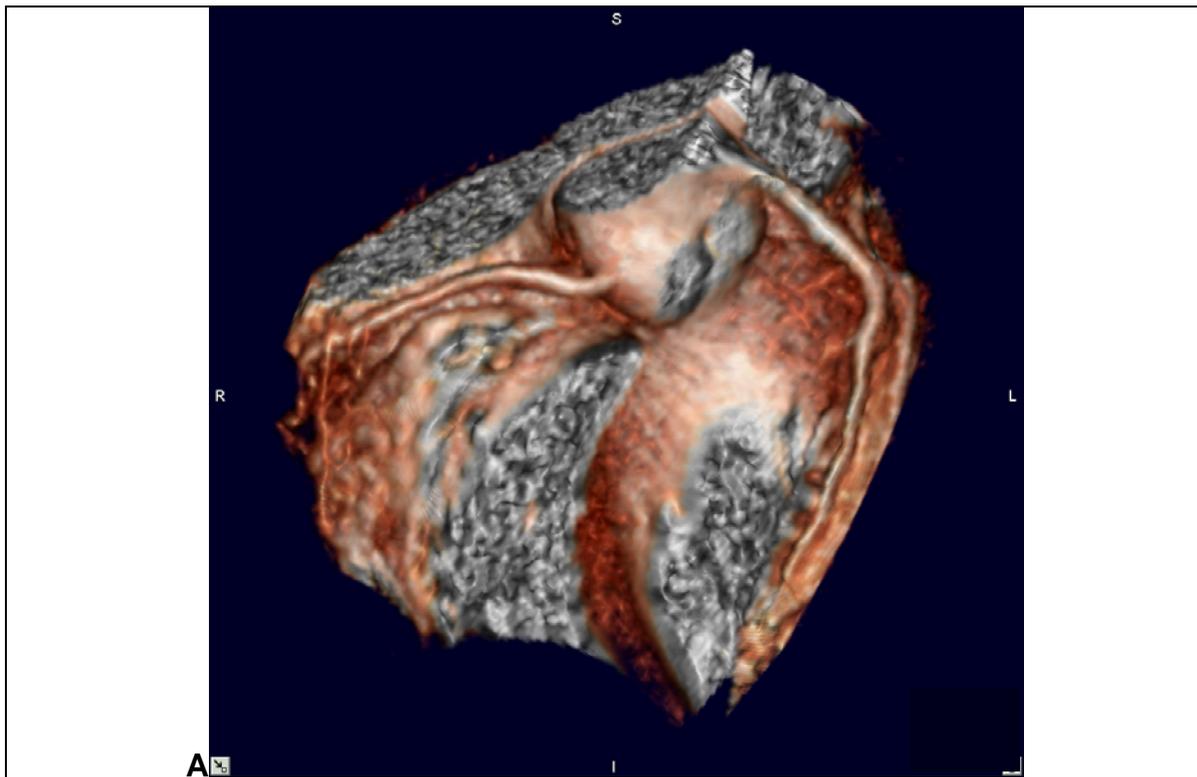
<b>Tabelle 4.6:</b>		<b>Ergebnisse der qualitativen Auswertung der MR-Angiographie der Koronararterien vor sowie nach i.v. Injektion von VSOP-C184</b>			
	Bildqualität	Kontinuität	Homogenität	Kontrast	Abgänge
Atemstopp prä-kontrast	1,8	1,5	1,7	1,5	0,0
Atemstopp post-kontrast	2,5	2,3	2,3	2,3	0,0
Navigator prä-kontrast	2,2	2,2	2,0	2,0	0,6
Navigator post-kontrast	2,8	2,6	2,6	2,8	0,8

In zwei der sechs volumendeckenden Navigator IR\_3D\_FLASH Sequenzen konnte das Koronararteriensystem fast vollständig abgebildet werden. Dabei wurden die Untersuchungen 7 bis 30 min. nach Applikation von VSOP-C184 durchgeführt. Es wurden in 48 bzw. 56 Schichten jeweils die proximalen 2/3 von LAD und LCX erfasst. Bei weiteren zwei der sechs Patienten wurde über 80 bzw. 104 Schichten in einer einzigen Messung das gesamte Herz incl. der RCA, Hauptstamm, LAD und LCX in gesamter Länge erfasst (Abb. 4.5). Bei drei der sechs Untersuchungen konnte neben den Hauptstämmen der Koronararterien auch deren abgangsnaher erster und zweiter Diagonalast abgegrenzt werden. Bei den übrigen zwei der sechs Patienten konnte aufgrund der mangelnden Compliance eine zeitintensive volumendeckende Messung in Atemanhaltetechnik nicht durchgeführt werden.



**Abbildung 4.4:**

Die Bilder zeigen eine MR-Angiographie der Koronararterien an einem gesunden Probanden, jeweils aufgenommen mit einem schmalen 3D-Block (3D-FLASH) mit einer Atemstoppequenz (Messzeit 27 s) vor (A) und 5 min nach i.v. Injektion von VSOP-C184 (C) sowie mit einer Navigator Sequenz (Messzeit 5 min und 30 s) vor (B) und ca. 7 min nach Injektion (D). Die qualitativ beste Darstellung wurde mit der postkontrast Navigator Sequenz erreicht.



**Abbildung 4.5:**

MR-Angiographie der Koronararterien an einem gesunden Probanden nach i.v. Injektion von VSOP-C184: 3D Rekonstruktionen aus einer Ganzherzmessung (Navigator gesteuerte IR-3D-FLASH-Sequenz mit 104 gemessenen Schichten, Messzeit ca. 18 min) mit Blick von oben (A) und von links (B). In (A) sind die LAD und die RCA zu erkennen, in (B) die LCX (partiell überlagert von der großen Herzvene)

<b>Tabelle 4.7:</b>	<b>Ergebnisse der Auswertung von Durchmesser und Länge der RCA in der MR-Angiographie der Koronararterien vor sowie nach i.v. Injektion von VSOP-C184</b>	
	Durchmesser [mm]	Länge [mm]
Atemstopp präkontrast (n=6)	3,71 ± 0,50	91,8 ± 6,49
Atemstopp postkontrast (n=6)	3,56 ± 0,49	108 ± 16,8
Navigator präkontrast (n=5)	3,51 ± 0,48	99,8 ± 21,8
Navigator postkontrast (n=5)	3,51 ± 0,40	113 ± 19,7
<b>Anmerkung:</b> Zwischen Atemstopp- und Navigatorsequenzen bestehen bezüglich des Durchmessers der RCA bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Prä- und der Postkontrastuntersuchung. Bezüglich der Länge der RCA besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der prä- und Postkontrastuntersuchung in der Atemstoppsequenz. In der Navigatorsequenz ist die RCA postkontrast signifikant länger dargestellt als präkontrast.		

#### 4.2.4 Unerwünschte Wirkungen, Sicherheit und Verträglichkeit.

Insgesamt traten über die gesamte Dauer der klinischen Phase Ib vier Nebenwirkungen bei insgesamt 3 Probanden auf (Tabelle 4.11). Proband No. I berichtete über mäßiggradige Kopfschmerzen, welche 1-2 Tage nach intravenöser Verabreichung von VSOP-C184 und nachfolgender magnetresonanztomographischer Untersuchung aufgetreten seien. Der Proband mit der Prüfnummer 05 berichtete unmittelbar nach Injektion von VSOP-C184 über ein gering ausgeprägtes „ungewöhnliches Gefühl der Zunge“ und über ein gering ausgeprägtes Wärmegefühl am Injektionsort. Der Patient mit der Registrierungsnummer 06 berichtete dagegen über ein Kältegefühl am Injektionsort. Diese unerwünschten Wirkungen waren von geringer Intensität.

Keine signifikanten Veränderungen konnten bei der körperlichen Untersuchung, den Vitalparametern, dem EKG und in der Oximetrie vor und nach Applikation der Prüfsubstanz beobachtet werden. Die Parameter der Hämatologie waren zu jeder Zeit der klinischen Studie im Normalbereich.

Symptom	Intensität		Verlauf		Bezug zur Prüfmedikation	
	mild	moderat	vollständige Rückbildung		möglich	
	N	N	N	%	N	%
Kopfschmerz		1	1	100	1	100
Wärmegefühle am Injektionsort	1		1	100	1	100
Kühlegefühl am Injektionsort	1		1	100	1	100
Sensation auf der Zunge	1		1	100	1	100
Anmerkung:	Alle beobachtete unerwünschte Wirkungen wurden verdächtigt durch die Prüfmedikation ausgelöst worden zu sein. Es wurde keine Intervention durch den Arzt nötig – die Symptome bildeten sich spontan zurück.					