

6 Zusammenfassung

Den größten Teil der heute im klinischen Alltag eingesetzten MR-Angiographie-Kontrastmittel stellen niedermolekulare unspezifische Gd-haltige Substanzen dar, die sich aufgrund der Größe und pharmakokinetischen Eigenschaften nach i.v. Injektion zügig in den Extrazellularraum umverteilen. Daher sind diese schnell extravasierenden Kontrastmittel für die MR-Angiographie mit hoher Auflösung und entsprechend langer Messdauer eher nicht geeignet. Zur lang anhaltenden Kontrastierung kleiner Gefäße in der hoch aufgelösten MR-Angiographie, wie sie z.B. für die Darstellung der Koronararterien erforderlich ist, werden so genannte Blut-Pool Kontrastmittel benötigt.

Das in der vorliegenden Studie untersuchte Blut-Pool Kontrastmittel VSOP-C184 gehört zu der Gruppe der eisenoxidhaltigen Nanopartikel. Die Partikel von VSOP-C184 sind mit Citrat stabilisiert, während alle bisher experimentell oder klinisch geprüften Partikel-basierten MR-Kontrastmittel mit Polymeren stabilisiert sind. Hierin wird für VSOP-C184 ein Vorteil bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit gesehen. In vitro-Untersuchungen und tierexperimentelle Studien bescheinigten VSOP-C184 günstige Eigenschaften bezüglich der Relaxationsverstärkung, Verträglichkeit und Pharmakokinetik und rechtfertigten eine erste klinische Verträglichkeits- und Wirksamkeitsprüfung. Daher waren die beiden Ziele der vorliegenden Studie, in einer klinischen Phase I Studie die Verträglichkeit am menschlichen Organismus zu prüfen und in einer Phase Ib Proof-Of-Concept-Studie zu untersuchen, ob mit Hilfe dieses neuartigen Blut-Pool Kontrastmittels die Koronararterien in einer Ganzherzmessung hochaufgelöst erfasst werden können.

Zur Verträglichkeitsprüfung von VSOP-C184 wurde 18 gesunden Probanden die Prüfsubstanz in einer Dosierung von 0,015, 0,045 oder 0,075 mmol Fe/kg (n=5 pro Dosis) oder ein Placebo (n=1 pro Dosis) intravenös verabreicht, wobei die niedrigste Dosis dem Probanden als langsame Infusion und die anderen Dosen als Bolus i.v. injiziert wurden. Vor und zu verschiedenen Zeitpunkten bis 13 Tage nach der i.v. Injektion der Prüfsubstanzen wurden die Vitalparameter der Probanden untersucht, deren körperliches Befinden erfasst, Blutproben für die klinische Chemie und Relaxometrie (0,94 T) abgenommen sowie Urinalysen durchgeführt. In dieser Zeit konnten keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen registriert werden. In der höchsten Dosisgruppe traten 45 – 50 min. nach Injektion bei einem Probanden ein Blutdruckabfall und bei

einem anderen Probanden ein Abfall der Sauerstoffsättigung auf. Beide Nebenwirkungen wurden als nicht schwerwiegende unerwünschte Wirkung mit starker Ausprägung eingestuft und können möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Beide Nebenwirkungen gingen ohne medikamentöse Intervention rasch zurück. Es konnten keine relevanten Änderungen der Vital- und Laborparameter beobachtet werden. Die typischen Parameter des Eisenstoffwechsels änderten sich erwartungsgemäß abhängig von der Dosis kurzfristig. Nach Applikation der Prüfsubstanz konnte in der Dosisgruppe mit 0,045 mmol Fe/kg eine T1-Relaxationszeitsverkürzung auf unter 100 ms über einen Zeitraum von 18 min. und in der Gruppe mit 0,075 mmol Fe/kg eine derartige Verkürzung über 60 min. beobachtet werden.

In der Phase IB Studie wurden bei sechs gesunden Probanden in einem 1,5 T Magnetresonanztomographen zunächst nicht kontrastverstärkte Sequenzen in 3D-GRE time-of-flight Technik zur Darstellung der Koronararterien verwendet. Anschließend wurden diese nach Injektion von 0,045 mmol Fe/kg VSOP-C184 mit inversionspräparierten 3D-GRE-Sequenzen in Atemstopptechnik und in Navigatortechnik untersucht. Es wurde eine quantitative Auswertungen zur Bestimmung des Kontrastes (Signaldifferenz zu Rausch - SD/R), der Gefäßabgrenzbarkeit (vessel edge definition, VED), sowie Durchmesser und Länge der rechten Koronararterie durchgeführt und eine qualitative Auswertung vorgenommen. Statistisch wurden die Unterschiede mit dem Wilcoxon Test für gepaarte Stichproben auf Signifikanz geprüft ($p < 0,05$). Ergänzend wurden Daten zur Verträglichkeit und Sicherheit der Testsubstanz registriert. Nach Applikation der Prüfsubstanz konnte in der MR-Angiographie der Koronararterien eine signifikante Steigerung des SD/R und VED sowohl in den Atemstopp als auch in den Navigatormessungen nachgewiesen werden. Die Gefäßdurchmesser unterschieden sich zwischen den prä- und postkontrast Aufnahmen nicht signifikant. Dagegen gelang in den postkontrast Untersuchungen eine signifikant längerstreckige Darstellung der Koronararterien gegenüber den nativen Untersuchungen. Mit beiden Untersuchungsverfahren, Atemstopp und Navigator-Sequenzen, konnten in der post- gegenüber der präkontrast Untersuchung (in letzterer signifikant) höhere qualitative Scores erreicht werden. In 4 von 6 Fällen konnte nach Applikation von VSOP-C184 eine volumendeckende Darstellung des Herzens erzielt und ein langstreckiger Verlauf aller drei Koronararterienhauptstämme in hoher Qualität erreicht werden. Über den gesamten Untersuchungszeitraum und der Zeit danach konnten keine relevanten unerwünschten Wirkungen beobachtet werden.

Zusammenfassend konnte in der klinischen Phase I und Phase Ib Studie gezeigt werden, dass das Eisenoxid-basierte VSOP-C184 ein gut verträgliches Blut-Pool-Kontrastmittel für die MR-Angiographie der Koronararterien darstellt. Die lange Verweildauer des Kontrastmittels im Gefäßsystem, die für eine lange Kontrastierung genutzt werden kann, ermöglicht in einem Messvorgang die Abbildung des gesamten Herzens mit Darstellung der drei Hauptstämme der Koronararterien über die gesamte Länge. Die Ergebnisse rechtfertigen eine weitere klinische Entwicklung zur Indikation der MR-Angiographie der Koronararterien.