

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Intrakoronare Stents: Der Weg von der Fabrik bis in die menschlichen Koronararterien - Präklinische Evaluierung der Koronarstents

Gyöngyösi M, Fröhlich G

Garamvölgyi R, Glogar HD

Heinisch B, Hevesi A, Losert U

Matiassek J, Pavo N, Petrasi Z

Repa I, Scherzer TM, Shirazi M

Sperker W, Strehblow C

Windberger U, Yahya N

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2004; 11

(12), 515-521

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Intrakoronare Stents: Der Weg von der Fabrik bis in die menschlichen Koronararterien – Präklinische Evaluierung der Koronarstents

M. Gyöngyösi, C. Strehlow, W. Sperker, G. Fröhlich, M. Shirazi, T. M. Scherzer, J. Matiassek, N. Yahya, N. Pavo, B. Heinisch, U. Windberger¹, U. Losert¹, A. Hevesi², R. Garamvölgyi², Z. Petras², I. Repa², D. Glogar

Kurzfassung: Intrakoronare Stents verbleiben als Implantate lebenslang im koronaren Gefäßsystem, daher müssen die Stents durch *In-vitro*- (Bench-) und *In-vivo*-Tests untersucht werden, um den sehr strengen Anforderungen zu entsprechen. Für eine Zertifizierung in Europa ist die CE-Kennzeichnungspflicht (Medizinproduktegesetz), in den USA ist die FDA- (Food and Drugs Administration-) Zertifizierungsbehörde für Medizinprodukte und Arzneimittel verantwortlich. Um die mechanischen Charakteristika der Stents zu untersuchen, werden *In-vitro*-Tests mittels speziellen, für diesen Zweck entwickelten Meßgeräten durchgeführt. Für *In-vivo*-Experimente sind die FDA-Guidelines richtliniengebend: für die Bare-Edelstahlstents gelten die „FDA Guidelines for Animal Studies“, für Drug-Eluting-Stents die „FDA-Guidelines: Recommended Standards for Preclinical Studies and Evaluation of Drug-Eluting Stents“. Für *In-vivo*-Tests wird die Stentimplantation meistens in Koronargefäßen von Schweinen durchgeführt.

Virmani et al. publizierten die Konklusionen über die Notwendigkeit der präklinischen (tierexperimentellen) Studien vor einer Zulassung eines Stents. Das tierexperimentelle Modell des Koronarstentings entspricht im wesentlichen der humanen Gewebereaktion nach Stentimplantation. Unsere Gruppe führt Koronarstentimplantationen an Hausschweinen seit Mai 2000 durch.

Um eine sofortige Information über das Ausmaß der neointimalen Entwicklung gewinnen zu können, führt unsere Gruppe standardmäßig eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung (IVUS) bei der Kontrollangiographie in Schweinen durch. Weiterer unbestreitbarer Vorteil des IVUS ist, daß die gesamte neointimale Plaque-masse über der gesamten Stentlänge beurteilt werden kann, im Gegensatz zur Histologie. Neben den Ergebnissen, die die Anwendung der Stents an sich bringen, können auch grundlegende wissenschaftliche Erkenntnisse z. B. über die Auswirkungen von antithrombotischer Therapie, den Verlauf der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen nach Stentimplantation, die Relation der Plättchenaktivität zum Wiederverschlußrisiko eines Stents etc. gewonnen werden.

Abstract: Intracoronary Stents: From Factory to Human Coronary Arteries – Preclinical Evaluation of Coronary Stents. The intracoronary stents remain as implants in the coronary arteries during the whole life; thus, the stents have to be investigated with *in-vitro*- (bench-) and *in-vivo*-tests before first implantation in the human body, according to the very strict criteria for the approval of a stent in Europa (CE-certification) and in the USA (Food and Drug Administration-rules). *In-vitro*-tests of stents are performed by

special equipments; *in-vivo*-tests involve intracoronary implantation in pig coronary arteries. The rules for the *in-vivo*-tests of bare metal stents are in accordance with the “FDA guidelines for animal studies” and of drug-eluting stents with the “FDA Guidelines – Recommended Standards for Preclinical Studies and Evaluation of Drug-eluting stents”.

Virmani et al. published the conclusions about the necessity of the preclinical (animal) studies before approval of stents for human use. The animal model of stenting predicts human responses, as the stages of healing are remarkably similar. Our experimental group performs preclinical studies of stenting in coronary arteries of pigs since May 2000. One of the specialties of our group is an intravascular ultrasound (IVUS) investigation by the follow-up control angiography, which provides an immediately macroscopic result of the coronary stents. Further advantage of the IVUS is the possibility for exact evaluation of the amount and localization of the neointimal hyperplasia, in contrast with the histology. Beside the measurement of neointimal hyperplasia, the animal experiments provide further valuable information about the effectivity of antithrombotic therapy, mechanism of plaque growth, time-dependent release of cytokines, and platelet-activation in relation of thrombotic stent-occlusion.

J Kardiologie 2004; 11: 515–21.

■ Einleitung

Die Geschichte der Stententwicklung wird von Namen wie Grüntzig und Dotter geprägt [1, 2]. Grüntzig führte im Jahr 1977 die erste Ballondilatation durch. Dotter arbeitete an der Entwicklung einer Gefäßstütze, die zunächst aus Glas und Kunststoff, später aus Drahtgeflecht bestand [2]. Die ersten veröffentlichten Ergebnisse einer Stentimplantation im menschlichen Koronarbereich findet man 1987 von Sigwart [3]. Seit Anfang der 1990er Jahre ist die Implantation intrakoronarer Stents ein wachsendes Gebiet der interventionellen Kardiologie. Die ständigen technischen Fortschritte, die Entwicklung neuer Stentbauarten, der Wechsel in der Zusammensetzung der Materialien und die Modifikationen der Oberflächenstrukturen der Stents führten zu fabelhaften Ergebnissen der invasiven Therapie der koronaren Herzerkrankung.

Die Stents verbleiben als Implantate lebenslang im koronaren Gefäßsystem, daher müssen sie durch *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests untersucht werden, um den sehr strengen Anforderungen zu entsprechen. Grundlegende Qualitätskriterien, die für alle Implantate gelten, sind auch für Koronarstents relevant. Hierzu zählt z. B. die Biokompatibilität des Werkstoffs. Diese beinhaltet u. a., daß der verwendete Werkstoff hinsichtlich seiner Zytotoxizität und seiner wechselseitigen Verträglichkeit mit dem Gewebe überprüft werden muß. Weitere strenge Kriterien sind die mechanischen Eigenschaften der Stents.

■ CE-Kennzeichnung und FDA-Regeln

Seit dem 14. 6. 1998 besteht für Medizinprodukte (gemäß Medizinproduktegesetz, MPG) CE-Kennzeichnungspflicht (s. Appendix 1), wenn sie in Europa dem freien Warenverkehr zugeführt werden sollen. Für eine Zertifizierung in den USA ist die FDA (Food and Drugs Administration) Zertifizierungsbehörde für Medizinprodukte und Arzneimittel in der interventionellen Kardiologie verantwortlich.

In Europa werden mehr Koronarstenttypen angeboten als in den USA, weil das amerikanische Verfahren durch die z. T.

Eingelangt am 4. August 2004; angenommen am 18. September 2004.

Aus der Klinischen Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik II für Innere Medizin, der

¹Biomedizinischen Forschung, Medizinische Universität, Wien, und dem ²Institute of Diagnostic Imaging and Radiation Oncology, University of Kaposvar, Ungarn

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. Mariann Gyöngyösi, Univ.-Klinik II für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Kardiologie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: mariann.gyongyosi@univie.ac.at

höheren Produktanforderungen zeit- und kostenaufwendiger ist als die Zulassung nach europäischem Recht (MPG).

■ In-vitro-Tests für Zulassung eines konventionellen Edelstahlstents

Um die mechanischen Charakteristika der Stents zu untersuchen, werden *In-vitro*- („Bench-“) Tests mittels speziellen, für diesen Zweck entwickelten Meßgeräten, wie z. B. das anatomiegerechte Koronargefäßmodell oder die Prüfstrecke mit Gefäßsimulation, durchgeführt. Einige Tests werden im Wasserbad (eventuell in Öl-Wasser-Mischung) wiederholt, um die flüssige *In-vivo*-Umgebung zu imitieren. Die wichtigsten Bench-Tests sind in Appendix 2 aufgelistet.

■ In-vitro-Tests für die Zulassung eines beschichteten Stents

Die inerte (sog. passive) Beschichtung der Stents dient der Verbesserung der Biokompatibilität im Vergleich zum unbeschichteten Edelstahlstent. Zu den passiven Beschichtungen gehören auch die biostabilen Polymerbeschichtungen, wesentliche Komponenten eines Drug-eluting-Stent-Systems (DES). Die Schichtdicke beträgt ca. 100 nm.

Die aktive Beschichtung der Stents dient zusätzlich der Hemmung der zellulären Proliferation an der Stentoberfläche, und damit der Prävention der In-Stent-Restenose. Für die beschichteten Stents sind dieselben *In-vitro*- (mechanischen) Testrichtlinien gültig wie für die konventionellen Stents und, entsprechend dem Vorhandensein einer chemischen Substanz auf der Stentoberfläche, müssen die Stents mit einer „passiven“ und „aktiven“ Beschichtung weiteren Bedingungen entsprechen. Die nötigen zusätzlichen Untersuchungen für die Zulassung sind in Appendix 3 aufgelistet.

■ Zusätzliche In-vitro-Tests für Stents mit einer Arzneimittel/Medizinprodukt-Kombination (DES)

Die (akute und subchronische) Zytotoxizität wird mittels geschnittenen Stentteilen, inkubiert in Zellkultur, auf Abgabe von extraktalem zytotoxischem Material untersucht. Ionenabgabe, Oxidations-/Reduktionspotential, Pufferkapazität, Schaumbildung, pH-Wert, Pyrogenizitätstest etc. werden mit entsprechenden Methoden vorgenommen. Sehr wichtig ist das Sterilisationsverfahren, um die Aktivität der chemischen Substanz zu behalten. Der *In-vitro*-Thrombogenizitäts-Test dient zur Beurteilung des Einflusses des DES auf Thrombozytenanzahl und Hämolyse. In einem speziellen Gerät mit den zu testenden Stents wird humanes Blut (ca. 150 ml, sowohl Heparin 2 E/ml als auch Citrat-Blut) bei definiertem Schergrad zirkuliert (dynamischer Blutkontakt mit dem Stent). Anschließend wird das Blut zur Analyse entnommen. Thrombozytenanzahl, Blutbild, freies Plasmahämoglobin, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und partielle Thromboplastinzeit (PTT) werden von den entnommenen Blutproben gemessen.

Eine weitere wichtige Untersuchung ist die Substanz-Freisetzungskinetik, die mit speziellen Untersuchungen (z. B.

ELISA der zu testenden Substanz) bestimmt werden. Durch Coating- und Top-Coating-Verfahren wird die Freisetzung der Substanzen reguliert, um eine langsame oder schnelle Abgabe des Medikaments von der Stentoberfläche zu erreichen.

■ In-vivo-Tests für Zulassung der konventionellen und beschichteten Stents

Im Falle guter *In-vitro*-Resultate (vor allem sind die Ergebnisse der mechanischen Eigenschaften und für beschichtete Stents *In-vitro*-Hämostabilität und Thrombogenizität wichtig), wird der Stent unter *In-vivo*-Bedingungen (Tierexperimente) untersucht und mit Standard-Edelstahlstents verglichen. Für *In-vivo*-Experimente sind die FDA-Guidelines richtliniengleitend: für die Bare-Edelstahlstents die FDA Guidelines for Animal Studies (1994) [4] und für Drug-eluting-Stents die FDA Guidelines for preclinical studies (Recommended Standards for Preclinical Studies and Evaluation of Drug-Eluting Stents; A Consensus Report), publiziert in Circulation (2002) [5]. Für *In-vivo*-Tests wird die Stentimplantation in die Art. iliaca von Kaninchen oder Koronargefäße von Schweinen empfohlen.

Um die Vergleichbarkeit der Stentimplantation in atherosklerotischen Arterien bei Menschen und gesunden Arterien bei Tieren zu verbessern, können Kaninchen einer cholesterinreichen Diät unterzogen werden. Diese Diät ist bei Schweinen allerdings extrem teuer (wegen der Menge) und führt auf der anderen Seite zu keiner überzeugenden Atherosklerose, weswegen Schweine mit normaler Diät gefüttert werden. Hauptmechanismen der Entwicklung der neointimalen Hyperplasie nach Koronarstenting in einem gesunden Gefäß sind Thrombosebildung und Entzündung bei der Gefäßmanipulation sowie die Fremdkörperreaktion. Weil die Stents in ein sonst gesundes Gefäß implantiert werden, spricht man von In-Stent-Stenose, statt In-Stent-Restenose.

Im Gegensatz zum Koronarstenting in der Art. iliaca bei Kaninchen hat die Stentimplantation in Schweinekronararterien den Vorteil, daß die Morphologie der Schweinekronararterien sowohl anatomisch als auch histologisch den menschlichen Koronarien sehr ähnlich sind (Abb. 1). Nachteil ist der hohe Preis der Experimente und das relativ schnelle Wachstum der Arterien während der 1monatigen Beobachtungszeit. Eine Schweinekronararterie (das Gewicht des Schweines zum Zeitpunkt der Stentimplantation beträgt ca. 20–25 kg) hat einen Durchmesser von ungefähr 2,5–3,0 mm, nach einem Monat (Gewicht ca. 35–40 kg) ist der Durchmesser derselben Arterie etwa 0,2–0,4 mm größer. Um diese Diskrepanz zu ver-

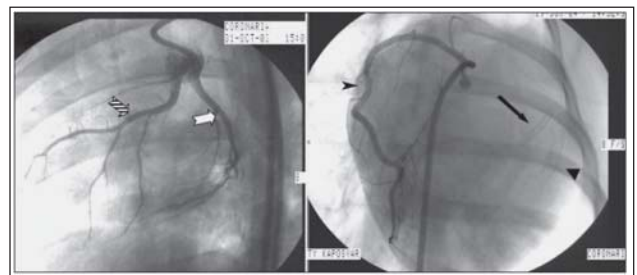


Abbildung 1: Linke Koronararterien (links) (LAD, LCx) und rechte Koronararterie (rechts) beim Hausschwein; AP-Aufnahme → Stent (2,75 mm/18 mm) in der LAD, Stent (4,0 mm/18 mm) in der LCx

meiden, können die Stents in erwachsene Minipigs implantiert werden; allerdings sind diese sehr teuer und benötigen eine spezielle Haltung.

■ Übertragung der experimentellen Daten auf die humane Medizin im Bereich der Koronarstentimplantation

Virmani et al. publizierten die Konklusionen über die Notwendigkeit der präklinischen (tierexperimentellen) Studien vor einer Zulassung eines Stents [6]. Das tierexperimentelle Modell des Koronarstentings entspricht im wesentlichen der humanen Gewebereaktion nach Stentimplantation. Der größte Unterschied zwischen dem experimentellen und humanen arteriellen Heilungsprozeß nach Stenting ist die zeitliche Differenz. Die Standardbeobachtungszeit bei Tieren ist 1 Monat (Maximum der neointimalen Proliferation bei Tieren entspricht 6 Monaten bei Menschen) und 3–6 Monate (entspricht etwa 1 Jahr beim Menschen) [7–9]. Auch wenn die tierexperimentellen Daten auf Menschen nicht absolut direkt übertragbar sind, sind die präklinischen Experimente für das Vermeiden schwerer, unerwarteter akuter, subakuter und chronischer Nebenwirkungen eines Implantats im Menschen unbestreitbar nötig.

Unsere Gruppe (Leitung: Univ.-Prof. Dr. Dietmar Glogar und Univ.-Doz. Dr. Mariann Gyöngyösi) führt Koronarstentimplantationen bei Hausschweinen seit Mai 2000 im Institut für Biomedizinische Forschung der Medizinischen Universität Wien (Genehmigung: GZ 66.009/185-Pr/4/99; GZ 66.009/144-Pr/4/2000; GZ 66.009/82-Pr/4/2001; GZ 66.009/128-Pr/4/2002; GZ 66.009/127-BrGT/2003) und seit April 2001 im Diagnostischen Institut der Universität Kaposvar, Ungarn (Genehmigung: KA-12/2001/402-1/2001, 402-1/2001/04/2002, 402-1/2001/04/2002, 402-1/2001/10/2002, 402-1/2001/04/2003, 402-1/2001/07/2003, 402-1/2001/09/2003, 402-1/2001/12/2003, 402-1/2001/01/2004, 402-1/2001/04/2004, 402-1/2001/05/2004) durch. Das Tier-Angiographielabor in Kaposvar hat den Vorteil von 2 gleichzeitig verfügbaren Räumen mit 2 Anästhesiegeräten für dieselbe experimentelle Gruppe sowie der Möglichkeit der Cinefilm-Angiographie, was eine absolute Anforderung eines Stentimplantationsprotokolls darstellt.

■ FDA-Regel für In-vivo-Tests

Für die Zulassung eines Bare-Stents schreibt die FDA vor, mindestens 25 Bare-Stents *in vivo* zu implantieren. Stents mit kleinsten und größten Durchmessern sollten implantiert werden. Die Stents sollten nach verschiedenen Perioden (1 Woche, 1 Monat und 6 Monate) histologisch aufgearbeitet werden, wobei die meisten Stents erst nach 6 Monaten nachkontrolliert werden sollten.

Für die beschichteten Stents (passive coating und DES) müssen mindestens 8 Stents vom selben Typ und von selber Größe implantiert werden (8 Bare, 8 polymerbeschichtete und 8 DES, implantiert nach einem FDA-Schema) (Fallzahlkalkulation nach Schwartz et al. [4]). Die Mindestzahl an implantierten Stents für eine FDA-Zulassung eines beschichteten Stents (im Falle eines schon zugelassenen Bare-Stents) be-

trägt 48 (1 und 3–6 Monate Follow-up). Obwohl ein 3–6 Monats-Follow-up bei einem DES erforderlich ist, wurden die meisten Ergebnisse merkwürdigerweise nicht publiziert [6].

Nach FDA-Richtlinien sollten nur 2 Stents in ein Schwein implantiert werden (meistens in LAD und LCx, RCA ist aber auch erlaubt). Für wissenschaftliche Zwecke können natürlich auch mehrere Stents eingesetzt werden, wobei allerdings die Interventions-Komplikationsrate und frühe Mortalität statistisch höher liegt.

Mit 2 Stentimplantationen in einem Schwein und 10 % akute Intervention-Komplikationen (erlaubt von der FDA, da Schweine empfindlich gegenüber Koronarmanipulation sind), sind sowohl die Anzahl der benötigten Tiere als auch die Kosten der Experimente für ein Zulassungsverfahren sehr hoch.

Des weiteren ist zu beachten, daß die Tiere während der Stentimplantation und der angiographischen Nachkontrolle vollnarkotisiert sind, und die Prozedur durch Narkose und Aufwachperiode nach Stentimplantation sehr zeitaufwendig wird. Weitere zeitaufwendige Arbeit stellt die histologische Aufarbeitung der Stents dar: die Einbettung in Methylnmethacrylat oder Technovit und das Schneiden der histologischen Blöcke auf 4–6 µm dicke Schnitte mit den gestenteten Arterien mit einem speziellen Mikrotom mit Diamant- oder Hartmetallmesser dauert ca. 1 Monat. Die histologische Verarbeitung einschließlich der histopathologischen (qualitative Histologie nach FDA-Kriterien) und histomorphometrischen (quantitative Histologie nach FDA) Auswertung dauert mindestens 2–3 Monate, meistens aber noch länger.

■ Praktische Verfahren der In-vivo-Tests

Um eine sofortige Information (was für die Forschung, aber auch für eine stentproduzierende Firma unbedingt vorteilhaft ist) gewinnen zu können, führt unsere Gruppe standardmäßig eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung (IVUS) bei der Kontrollangiographie bei Schweinen durch. Weiterer unbestreitbarer Vorteil des IVUS ist, daß die gesamte neointimale Plaquemasse über die gesamte Stentlänge beurteilt werden kann, im Gegensatz zur Histologie, die nur 3 × 4–6 Mikrometer Dicke (Dünnschnitttechnik, „one-cell layer“) Stentquerschnitte umfaßt (4–6 mm vom distalen und proximalen Stenteil und Stentbody), wobei eventuell eine niedrig- bis mittelgradige neointimale Hyperplasie bei der Angiographie und Histologie nicht immer erfaßt werden kann. Dies kann zu einer bedeutsamen Diskrepanz zwischen den wunderschönen tierexperimentellen Daten und den enttäuschenden Ergebnissen in menschlichen Koronararterien führen.

Die IVUS-guided Histologie [10–12] (Protokoll No. 4) erzielt die Erfassung der größten neointimalen Hyperplasie (Abb. 2). Mittels automatischem Pullback des IVUS kann die engste Stelle der In-Stent-Stenose ermittelt werden. Die 3D-IVUS-Analyse zeigte in 33 Koronararterien bei 28 Schweinen, daß die stärkste In-Stent-Stenose durchschnittlich 4,49 ± 4,54 mm vom distalen Stentende entfernt ist [10], diese Strecke liegt zwischen dem distalen Stentende und Stentbody, wo die histologische Verarbeitung nach FDA-Kriterien gemacht wird.

Um die Anzahl der Tiere zu reduzieren, können sie mehrfach mittels Angiographie und IVUS untersucht werden. Aufgrund der exzellenten Kollateralisierung der Femoral- und

Halsarterien der Schweine können diese Arterien ligiert werden, ohne wesentliche Kreislaufprobleme zu verursachen. Die ca. 1–1,5 Stunden der angiographischen Untersuchung genügen für die Entwicklung der ausreichenden Kollateralisierung von der gleichseitigen A. femoralis profunda und gegenseitigen Carotis externa (Abb. 3). Bei einer geplanten größeren Anzahl an Tieren bei einem ungewissen Outcome einer neuen (meist beschichteten) Stentimplantation empfehlen wir das „Überlebenprotokoll“; bei einem guten Resultat der 1-Monats-Kontrollangiographie und IVUS wird man das Tier aufwachen lassen. Nach 3 Monaten wird die Kontrollangiographie und IVUS wiederholt. Bei einem guten Langzeitresultat kann die gesamte Serie nach FDA mit einer größeren Anzahl an Tieren ergänzt werden (Protokoll No. 9) [13].

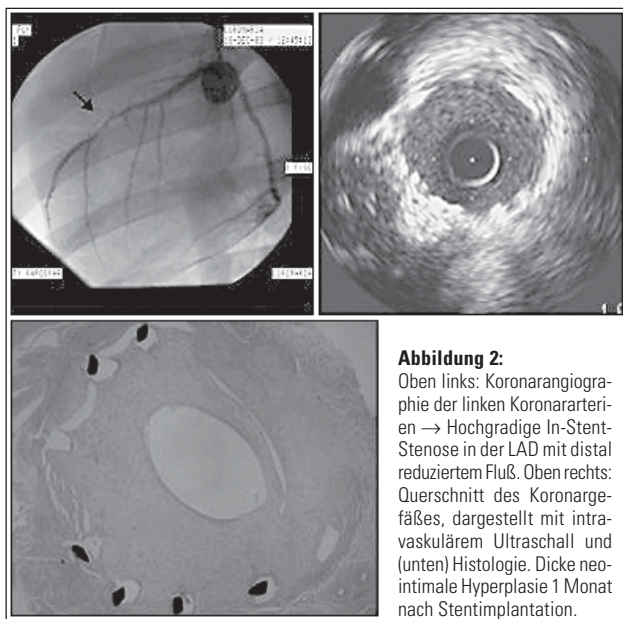


Abbildung 2: Oben links: Koronarangiographie der linken Koronararterien → Hochgradige In-Stent-Stenose in der LAD mit distal reduziertem Fluß. Oben rechts: Querschnitt des Koronargefäßes, dargestellt mit intra- und extravaskulärem Ultraschall und (unten) Histologie. Dicke neointimale Hyperplasie 1 Monat nach Stentimplantation.

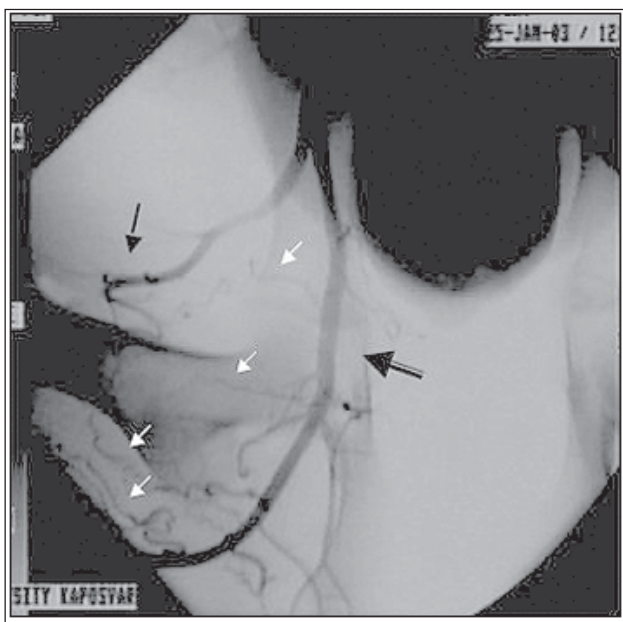


Abbildung 3: Initiale Kollateralisation (weiße Pfeile) der (→) Arteria femoralis superficialis von der gleichseitigen Arteria femoralis profunda

■ Akute Interventionskomplikationen und akute Stentthrombose bei In-vivo-Tests

Aufgrund unserer bisherigen Erfahrung, daß Stents mit neuen Beschichtungssystemen zu einer unerwarteten akuten Stentthrombose (AST) führen können, arbeiten wir zuerst immer mit einer kleineren Anzahl von Tieren (meistens 4–5). Falls die ersten Stentimplantationen zu AST führen, wird das Experiment, nach Rücksprache mit der Firma, abgebrochen (Protokoll No. 3 und 8).

Zwischen März 2002 und November 2003 haben wir 408 Koronarstents (Bare-Stents, beschichtete Stents mit verschiedenen Polymerbeschichtungen und DES) in 214 Hausschweine implantiert. Die Tiere wurden 24 Stunden vor der Stentimplantation mittels 100 mg Aspirin und 250 mg Ticlopidin vorbehandelt. Routinelaboruntersuchungen (einschließlich Elektrolyte, Blutzucker, Blutbild, APTT, Leber- und Nierenfunktion) wurden (wie bei jedem Experiment) vor der Stentimplantation und am Ende der Prozedur durchgeführt. Vierzehn der 214 Schweine (6,5 %) erlitten akute Stentthrombosen innerhalb von 2 Stunden nach der Stentimplantation. Die AST wurde mittels Angiographie, *Post-mortem*-Angiographie und Histologie (Abb. 4) bestätigt. Die Blutproben, entnommen vor und nach der Stentimplantation, wurden zusätzlich für Plasma-Thrombin-Aktivierungssystem (Thrombin-Antithrombin-Komplex, TAT, und prothrombin fragments 1+2, F1+2), Gewebefaktor (tissue factor, TF) und Interleukin-1 β (IL-1 β) untersucht und mit den Blutproben von 30 gewichts- und geschlechtsgemachten Kontrollen verglichen. Der Plasmaspiegel an Thrombin-Aktivations-System-Komponenten war *post implantation* signifikant höher bei den Schweinen mit AST im Vergleich zu Schweinen ohne AST (F1+2: $50,9 \pm 9$ vs. $21,4 \pm 5$ pmol/l, $p = 0,006$; TAT: $9,8 \pm 2,83$ vs. $5,85 \pm 1,02$ ug/ml, $p = 0,045$) (Mittelwert $\pm$ Standard error). Der TF-Spiegel war bei Schweinen mit AST ebenfalls höher ($71,0 \pm 30,1$ vs. $15,1 \pm 5,1$ pg/ml, $p = 0,043$). Die Serumspiegel von IL-1 β zeigten nur einen Trend, aber keine Signifikanz in AST im Vergleich zu ohne AST [14].

Umstritten ist oft die Überdehnung der Arterie bei der Stentimplantation. Da die Stents in ein gesundes Gefäß im-

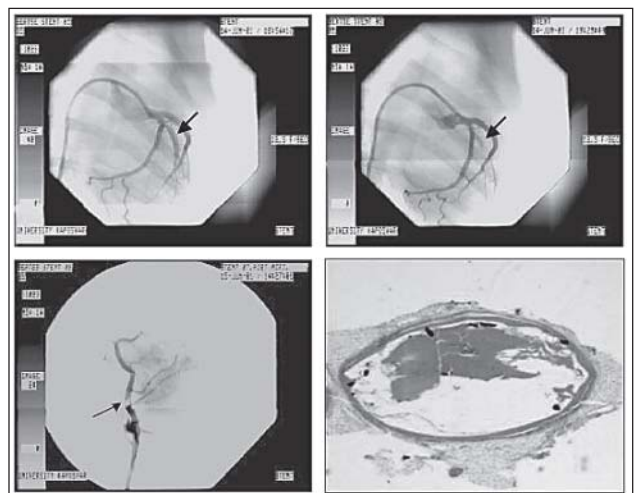


Abbildung 4: Akute Stentthrombose eine halbe Stunde nach Stenting des großen diagonalen Astes bei einer Angiographie (links oben). *Post-mortem*-selektive Angiographie der Arteria circumflexa (links unten) zeigt eine akute Stentthrombose. Histologischer Nachweis der akuten Stentthrombose (rechts unten).

plantiert werden, wird eine Überdehnung von 1,2 : 1 (Stent/Arterie-Ratio) oder 1,1 : 1 verlangt, um die Gefäßverletzung bei einer atherosklerotischen Plaque besser imitieren zu können. Da der Stentdurchmesser gegeben ist, wird die 1,2 : 1 oder 1,1 : 1 Stent/Arterie-Ratio durch Erhöhung des Stentballon-Inflationsdrucks (eventuell bis zu 20–22 atm) erreicht (Abb. 5). Die derzeitige FDA-Vorschrift entspricht einer 1,1 : 1 Überdehnungsrate. Nach unserer Erfahrung führt die 1,2 : 1 Überdehnung zu viel häufigeren akuten Interventionskomplikationen (einschließlich schwere Arterien spasmen, Gefäßokklusion, akutes Recoil) und Spätkomplikationen (chronischer Stentverschluß, Myokardinfarkt), sodaß wir üblicherweise mit einer Rate von 1,1 : 1 überdehnen (Abb. 5), auch wenn der Unterschied zwischen den Langzeit-Resultaten der getesteten Stents und der Kontrollstents erwartungsgemäß geringer wird (Protokolle No. 11 und 14).

■ Spätkomplikation nach Stentimplantation

Um die subakute Stentthrombose zu verhindern, werden die Tiere mit einer Sättigungsdosis Aspirin (100 mg Acetylsalicylsäure) und 2×250 mg Ticlopidin oder 300 mg Plavix einen Tag vor Stentimplantation und während der 1–3monatigen Beobachtungszeit täglich mit 100–250 mg Aspirin und 75 mg Plavix oder 250–500 mg Ticlopidin *per os* behandelt.

Wir konnten zeigen, daß die Therapie mit Ticlopidin nicht nur die akute und subakute Komplikationsrate, sondern auch das Ausmaß der Bildung von neointimaler Hyperplasie reduzieren kann. Die Verhinderung der Ausbildung lokaler Thromben im Bereich der Endothelverletzung durch die Stentimplantation dürfte hierbei der entscheidende Faktor sein [15]. Daß die Aktivierung der Gerinnungskaskade in die Entwicklung der In-Stent-Stenose verwickelt sein dürfte, zeigte sich auch daran, daß die Aktivität der Thrombozyten nach der Intervention (bestimmt durch deren Volumen) signifikant mit der Ausbildung an Neointima korreliert [16].

Im Rahmen des Österreichisch-Ungarischen Aktionsgesellschafts-Projektes (54öu5) (Protokoll No. 19) wurde die Rolle von verschiedenen Zytokinen bei der Entwicklung neointimaler Hyperplasie nach Implantation intrakoronarer Stents bei Schweinen untersucht. Der Plasmaspiegel von IL-1 β und IL-6 im 1 Monats-Follow-up zeigte eine signifikante Korrelation mit der neointimalen Fläche ($p < 0,05$), der maximalen prozentualen Flächenstenose ($p < 0,05$) und dem neointimalen Volumen ($p < 0,05$) [17, 18].

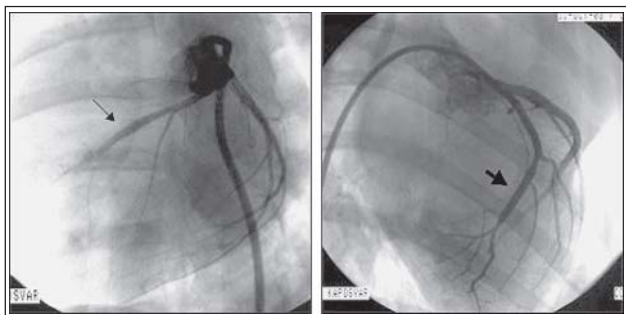


Abbildung 5: Überdehnung der Arterie mit einer 1,2 : 1 (links) und 1,1 : 1 (rechts) Stent/Arterie-Rate durch Stentimplantation

Um eine hämodynamische Signifikanz einer In-Stent-Stenose in einem sonst gesunden Gefäß zu untersuchen, führten wir im letzten halben Jahr eine Pressure wire- (RadiAnalyser-) Untersuchung an 37 Koronararterien von 25 Schweinen durch (Protokoll No. 21). Die Meßergebnisse der Fractional Flow Reserve (FFR) zeigten eine gute Korrelation mit dem 3D-IVUS-gemessenen neointimalen Volumen ($r = 0,58$; $p < 0,05$); maximale neointimale Fläche ($r = 0,62$, $p < 0,01$); maximale %-Flächen-Stenose ($r = 0,74$, $p < 0,001$). Die „Receiver Operator Characteristics Analysis“ ergab einen Cut-off-Wert von 0,80 (Sensitivität /Spezifität von 0,75) für die hämodynamische Signifikanz für eine In-Stent-Stenose in einem sonst gesunden Koronargefäß (Abb. 6). Dieser Wert liegt höher als der akzeptierte Wert von 0,75 der humanen atherosklerotischen Koronararterie, was der additiven normalen vasodilatatorischen Reaktion des nicht-atherosklerotischen Gefäßes zuzuschreiben ist [19].

■ Stentdesign – Polymer – Arzneimittel – Kombination in der präklinischen Untersuchungen

Derzeit scheinen das Zytostatikum Rapamycin und das antiproliferative Paclitaxel die besten Optionen für eine Beschichtung zu sein, um die Stent-Restenose beim Menschen zu verringern [20–24]. Es wurden aber neue Wirkstoffe als Stentcoatings weltweit getestet. Substanzen, die sich im Tierversuch als erfolgversprechend und nicht toxisch herausgestellt haben, wurden bereits in humane Koronararterien implantiert. Stents, beschichtet mit Immunmodulatoren (Dexamethason, M-Prednisolon, Interferon-gamma, Mycophenolsäure und Tranilast), Antiproliferativa (Angiopeptine, Statine, C-MYC antisense und Actinomycin), Migrationshemmern und Modulatoren der extrazellulären Matrix (Batimastat, Halofuginone, C-Proteinase-Inhibitoren und Probucol) und Re-Endothelialisierungssubstanzen (VEGF, Estradiol und lösliche Guanylatzyklase-Aktivatoren oder Enhancer als NO-Donatoren), befinden sich derzeit in Erprobung. Manche von ihnen werden bereits in klinischen Studien verwendet (17- β -Estradiol, Dexamethason), während sich andere als unwirksam herausgestellt haben (Batimastat, Actinomycin).

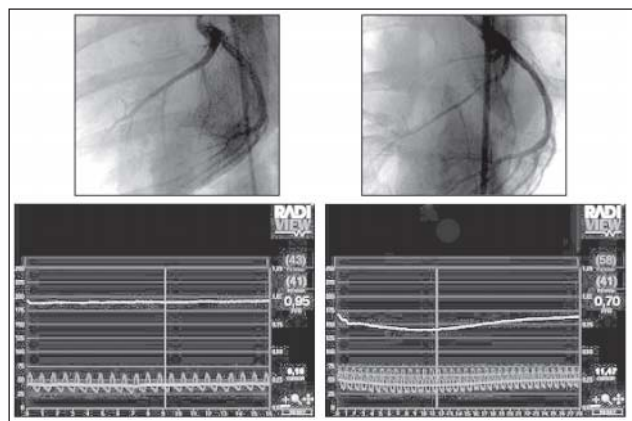


Abbildung 6: Pressure-Wire-Untersuchung einer signifikanten In-Stent-Stenose (rechts) und eines nicht-stenotierten Stents (links); fractional flow reserve 0,7 der morphologisch signifikanten Stenose; Lumenfläche 2,5 mm² (gemessen mit 3D-IVUS)

Eine Substanz kann theoretisch sehr gut geeignet sein, erfüllt aber oft die Erwartung nicht als Coatingsubstanz. So scheint z. B. Colchicin eine gute Substanz zu sein, zeigte aber toxische Gewebereaktionen mit nachfolgendem Neointimawachstum auch in kleiner Beschichtungsdosis [25, 26] (Protokoll No. 7) (Abb. 7). Des weiteren waren die Ergebnisse bei der 17- β -Estradiol-beschichteten Stentimplantationen enttäuschend, obwohl der Unterschied zwischen den 17- β -Estradiol-Stents der Fa. Biotryvisio [27] und den von uns getesteten Stents nur das Stent- und Polymerdesign betrafen, während Dosis und Freisetzungskinetik des 17- β -Estradiol ähnlich waren (Protokoll No. 8).

Ebenfalls können die verschiedenen Stentdesigns und das Polymer als Trägersubstanz die Ergebnisse entscheidend beeinflussen. Ein hervorragend abbaubares Polymer oder eine Inert-Substanz als Beschichtung führte zu einer signifikant reduzierten neointimalen Hyperplasie (Protokolle No. 9 und 10) [13, 28]. Ein anderes Polymer, beladen mit einer aktiven Substanz, führte aber sogar zu einem noch schlechteren Ergebnis im Vergleich zu Bare-Stent und polymerbeschichteten

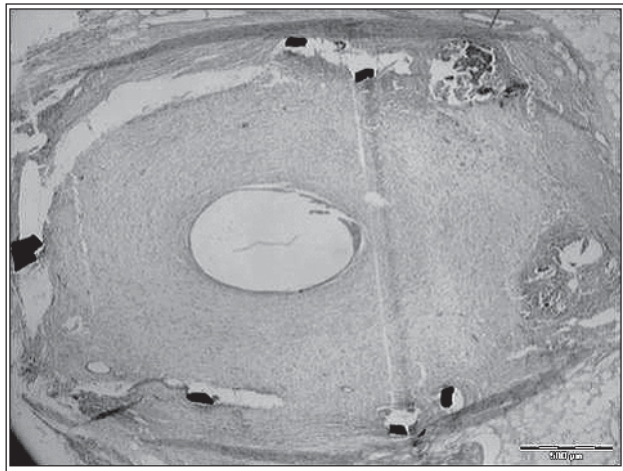


Abbildung 7: Nekrose, Fibrin-Ablagerung, Hämorrhagie nach Implantation eines Colchicin-beschichteten Stents; dicke neointimale Proliferation

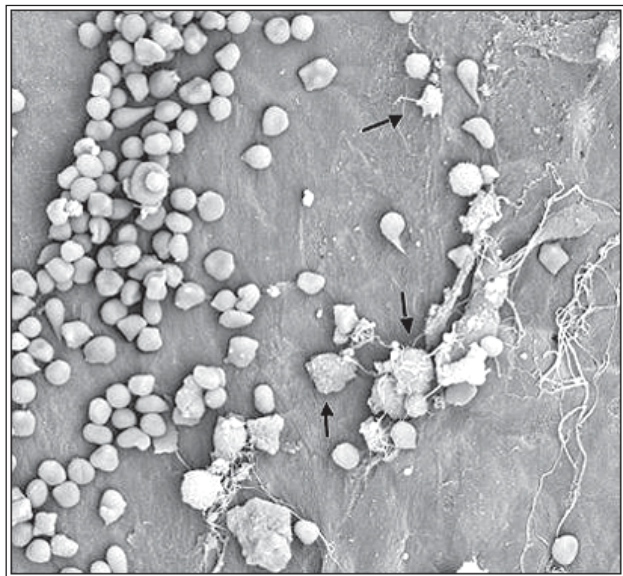


Abbildung 8: Scanning elektronenmikroskopischer Bilder einer akuten Thrombosebildung: vermehrte Anzahl an Thrombozyten an der Stentoberfläche und aktivierte Thrombozyten (Pfeil)

Stents (Protokolle No. 12, 13, 15, 16). Unterschiedliche biostabile Polymere als Basisbeschichtung werden ständig gesucht und getestet, weil, wie bekannt, die Polymere, nach Abgabe der antiproliferativen Substanz, entgegen der Erwartung zu einer hochgradigen, später neointimalen Proliferation führen können [29–31].

In vitro und *in vivo* (Zellkultur) stark antiproliferative Substanzen können ihre Effektivität und Aktivität verlieren oder sogar proliferativ und thrombotisch wirken (Abb. 8) (Protokoll No. 3). Paclitaxel als eine schon nachgewiesene hochwirksame Beschichtungssubstanz kann in verschiedenen Stentdesigns und Polymersubstanzen zu einer ausgeprägten neointimalen Proliferation führen (Protokolle No. 13 und 15).

■ Zusammenfassung

Die standardmäßig nach strengen Kriterien durchgeführten *In-vitro*- (Bench-) Tests und *In-vivo*-Studien (Tierexperimente) stellen essentielle Untersuchungen dar, um schwere akute und späte Komplikationen bei humanen Koronarstentimplantationen vermeiden zu können. *In-vitro*- und *In-vivo*-Ergebnisse zeigen, daß gute Resultate vorangegangener Studien mit einer Substanz bzw. einem Polymer in neuer Kombination nicht unbedingt zu guten Resultaten führen. Dies stellt umso mehr einen Grund dar, warum jede neue Stententwicklung zwingend intensiven präklinischen Evaluierungen unterzogen werden muß.

Die Anwendung von intravaskulärem Ultraschall bietet verschiedene Vorteile gegenüber der alleinigen Angiographie und/oder Histologie. Einerseits liegen genaue Daten über die Menge und Verteilung der neointimalen Hyperplasie schon bei der Kontrollangiographie vor, andererseits kann die Anzahl der Versuchstiere reduziert werden.

Neben den Ergebnissen, die die Anwendung der Stents an sich brachten, können auch grundlegende wissenschaftliche Erkenntnisse z. B. über die Auswirkungen von antithrombotischer Therapie, den Verlauf der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen nach Stentimplantation, die Relation der Plättchenaktivität zum Wiederverschlußrisiko eines Stents etc. gewonnen werden.

■ Danksagung

Wir möchten uns bei folgenden Firmen für ihre großzügige Unterstützung bedanken: Fa. Biotronik, die die ersten Stents für wissenschaftliche Zwecke zur Verfügung gestellt hat; Fa. Boston Scientific, die uns das intravaskuläre Ultraschallgerät zur Verfügung gestellt und den Transport und die eventuelle Reparatur des Gerätes durchführen ließ; Fa. Medtronic, für die zahlreichen angiographischen Materialien; Fa. Radi für das RadiAnalyser Pressure Wire Gerät; Fa. Boston Scientific, Fa. Biotronik, Fa. Smiths Medical Deutschland GmbH, Fa. EuroCor GmbH, Fa. Novomed Handels GmbH, Fa. Hemoteq GmbH, Fa. AMG für die zahlreichen angiographischen Materialien.

Die Arbeiten wurden von der Österreichisch-Ungarischen Aktionsgesellschaft (47öu5/2001 und 54öu5/2003), Best of Biotech Businessidee-Wettbewerb (BOB) 2003 und ÖKG (Forschungstipendium für Maryam Shirazi) unterstützt.

■ Appendix 1

Die Buchstabenkombination (CE) wurde anfänglich in verschiedenen Staaten mit EG (Europäische Gemeinschaft) gleichgesetzt (z. B. Comunidad Europa). Die neue offizielle Sprachregelung der Europäischen Kommission gibt vor, daß die Buchstabenkombination keine Abkürzung, sondern lediglich ein graphisches Symbol darstellt.

■ Appendix 2

Bench-Tests für Bare-Metal-Stents (nur die wichtigsten Tests sind gelistet!):

- Festigkeit des aufgedrimpten Stents auf den Ballon des PTCA-Katheters
- Optische Prüfungen: Oberfläche, Partikelfreiheit
- Röntgensichtbarkeit des Stentkörpers und der Stentmarker
- Leichtgängigkeit des Führungsdrahtes (Trackability): Schubkraft des Stentsystems entlang des Meßweges
- Stenosepassierbarkeit (Crossability): Stenosepassagekraft bei einem exzentrischen Stenosemodell, integriert in einer Prüfstrecke mit Gefäßsimulation
- „Pushability“-Messungen: Schubkraft gegen einen Totalverschluß (Kraftmeßdose ist mit einer Platte versehen, die nur für den Führungsdraht durchlässig ist)
- Stentabzugskraft (auch nach Trackability- und Pushability-Tests)
- Deflationszeit
- Rückzugskraft
- Ausdehnungsverhalten (Balloon compliance)
- Ballondauerfestigkeit
- Maximaldrucktest
- Durchflußzeit bei Überdruck und bei Unterdruck
- Crimpprüfung Stent auf Ballon und Ermittlung der Abzugskräfte
- Einfluß des Stents auf die Balloncharakteristik
- Bestimmung der Stentverkürzung des dilatierten Stents in Abhängigkeit vom Außendurchmesser
- Untersuchung auf Ribbildung und Abplatzen der Beschichtung bei maximaler Expansion
- Elastic recoil: Messung der Radialfestigkeit des aufgeweiteten Stents
- Seitenastzugängigkeit: Bestimmung einer maximal möglichen freien Kreisfläche
- Stegabmessungen (strut thickness)
- Oberflächenrauigkeit des Stents, Stabilität gegen Korrosion, Spannungsrisse nach Lagerung

■ Appendix 3

Bench-Tests für Inert-beschichtete Stents und Drug-eluting-Stent-Systeme:

- Stabilität der Beschichtung bei Sterilisation
- Qualitätskontrolle: visuelle Inspektion und Photodokumentation aller Stents
- Beschichtungs-Validierungs-Prozeß: ist die Beschichtung reproduzierbar, die Menge der Beschichtungssubstanz überall einheitlich am Stent?

- Biokompatibilität und biologische Anforderungen: allergische, zytotoxische, subchronisch toxische und genotoxische Reaktionen in Zellkultur
- Zytotoxizität und Screeningtest zu Thrombozytenabfall und Gerinnungsaktivierung

Literatur:

- Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1978; 1: 263.
- Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technique and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964; 30: 654–70.
- Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffe F, Kappenberg L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701–6.
- Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, et al. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 758–74.
- Schwartz RS, Edelman ER, for the Consensus Committee. Drug-eluting stents in preclinical studies. Recommended evaluation from a consensus group. *Circulation* 2002; 106: 1867–73.
- Virmani R, Kolodgie FD, Farb A, Lafont A. Drug eluting Stents: are human and animal studies comparable? *Heart* 2003; 89: 133–8.
- Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, Virmani R. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999; 99: 44–52.
- Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002; 105: 2974–80.
- Carter AJ, Laird JR, Farb A, Kufs W, Wortham DC, Virmani R. Morphologic characteristics of lesion formation and time course of smooth muscle cell proliferation in a porcine proliferative restenosis model. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1398–405.
- Strehlow C, Gyöngyösi M, Sperker W, Shirazi M, Windberger U, Pugatsch T, Ben-Sasson S, Lotan C, Glogar D. Usefulness of intravascular ultrasound guided histological measurements after stenting in porcine coronary artery. *Coron Artery Dis* 2002; 13: 291–94.
- Strehlow C, Gyöngyösi M, Sperker W, et al. Intravascular ultrasound-guided histologic measurements for evaluation of in-stent restenosis in porcine coronary artery. *Am J Cardiol* 2002; 90: 81H.
- Shirazi M, Gyöngyösi M, Strehlow C, et al. Ausmaß der neointimalen Hyperplasie nach Implantation verschiedener Stents in Schweinekoronarien: intravaskulärer Ultraschall für orientierte histologische Messungen. *J Kardiologie* 2002; 9: 245.
- Fröhlich G, Strehlow C, Sperker W, Yahya N, Shirazi M, Hevesi A, Garamvolgyi R, Hadjiev J, Scherzer T, Glogar D, Gyöngyösi M. Serial intravascular ultrasonographic measurements after implantation of biodegradable polymer-coated stents in porcine coronary arteries. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 409–12.
- Gyöngyösi M, Strehlow C, Sperker W, et al. Elevated levels of thrombin-activation system and tissue factor predict acute stent thrombosis in porcine coronary arteries. *Eur Heart J* 2004 (accepted abstract).
- Fröhlich G, Gyöngyösi M, Strehlow C, et al. Adenosine diphosphate receptor antagonist ticlopidine treatment reduces in-stent neointimal hyperplasia in porcine coronary artery. *Eur Heart J* 2003; 24 (Abstract Suppl): 306.
- Sperker W, Gyöngyösi M, Strehlow C, et al. Platelet function is associated with the amount of neointimal hyperplasia after stent implantation in porcine coronary arteries. *Eur Heart J* 2003; 24 (Abstract Suppl): 307.
- Strehlow C, Sperker W, Csonka C, et al. Pro-inflammatory cytokine release and their correlation to the development of neointimal hyperplasia after stenting in porcine coronary arteries. *J Kardiologie* 2004; 11: 282.
- Gyöngyösi M, Sperker W, Csonka C, Bonderman D, Lang I, Strehlow C, Adlbrecht C, Shirazi M, Windberger U, Marlovits S, Gottsauner-Wolf M, Wexberg P, Kockx M, Ferdinandy P, Glogar D. Inhibition of interleukin-1 β convertase is associated with decrease of neointimal hyperplasia after coronary artery stenting in pigs. *Mol Cell Biochem* 2003; 249: 39–43.
- Gyöngyösi M, Sperker W, Lang I, et al. Inhibition of apoptosis reduces neointimal hyperplasia after stent implantation in porcine coronary artery. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: A43.
- Matiassek J, Sperker W, Strehlow C, et al. Relation between fractional flow reserve and degree of neointimal hyperplasia after stent implantation in healthy porcine coronary arteries. *J Kardiologie* 2004; 11: 281.
- Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, Abizaid AC, Seixas AC, Abizaid AS, Feres F, Mattos LA, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation* 2003; 107: 381–3.
- Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G, van der Giessen WJ, Staberock M, de Feyter P, Muller R, Regar E, Degertekin M, Ligthart JM, Disco C, Backx B, Russell ME. TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003; 107: 559–64.
- Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellfeld L, Gerckens U, Russell ME. TAXUS II: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107: 38–42.
- Morice M, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. RAVEL study group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773–80.
- Shirazi M, Gyöngyösi M, Strehlow C, et al. Influence of colchicine-coated stents on restenosis after intracoronary stent implantation. *J Kardiologie* 2004; 11: 283.
- Yahya N, Gyöngyösi M, Sperker W, et al. Ausmaß der neointimalen Hyperplasie nach Implantation von Colchicin-beschichteten und unbeschichteten Genius Stents in Schweinekoronarien – eine intravaskuläre Ultraschall-Studie. *J Kardiologie* 2003; 10: 296.
- Abizaid A, Albertal M, Costa MA, Abizaid AS, Staico R, Feres F, Mattos LA, Sousa AG, Moses J, Kipshidze N, Roubin GS, Mehran R, New G, Leon MB, Sousa JE. First human experience with the 17-beta-estradiol-eluting stent: the Estrogen And Stents To Eliminate Restenosis (EASTER trial). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1118–21.
- Heinisch B, Fröhlich G, Strehlow C, et al. Cell glyco-calyx mimicry as a passive coating or basis for a drug-eluting intracoronary stent, evaluated in a porcine coronary stent model. *J Kardiologie* 2004; 11: 282.
- Van der Giessen WJ, Lincoff M, Schwartz RS, van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes DR Jr, Ellis SG, Topol EJ. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 1690–7.
- Finkelstein A, McClean D, Kar S, Takizawa K, Varghese K, Baek N, Park K, Fishbein MC, Makkar R, Litvak F, Eigler NL. Local drug delivery via a coronary stent with programmable release pharmacokinetics. *Circulation* 2003; 107: 777–84.
- Lee SH, Szinai I, Carpenter K, Katsarava R, Jokhadze G, Chu CC, Huang Y, Verbeken E, Bramwell O, De Scheerder I, Hong MK. *In-vivo* biocompatibility evaluation of stents coated with a new biodegradable elastomeric and functional polymer. *Coron Artery Dis* 2002; 13: 237–41.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung