

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Sind

GP1Ib/IIla-Rezeptor-Antagonisten bei Diabetikern sinnvoll?

Huber K, Penka M, Tschoepe D
Wenzel C, Wojta J

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2003; 10
(7-8), 338-342

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

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstungskalender

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

Sind GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten bei Diabetikern sinnvoll?

K. Huber¹, M. Penka¹, C. Wenzel¹, J. Wojta², D. Tschöepe³

Kurzfassung: GPIIb/IIIa-Blocker haben sich als wirkungsvolle Begleittherapie bei Patienten mit instabiler Angina pectoris/Nicht-ST-Hebungsinfarkt, aber auch bei stabilen und instabilen Patienten, die eine perkutane Koronarintervention erhalten, erwiesen. Die bisherigen Studiendaten belegen, daß Diabetiker einer speziellen Hochrisikogruppe angehören und damit besonders von der Gabe eines GPIIb/IIIa-Blockers profitieren. Innerhalb der GPIIb/IIIa-Blocker ist die Datenlage bei Diabetikern am besten für die Substanz Abciximab

überprüft. Die vorliegende Übersichtsarbeit geht nicht nur auf die bisher vorliegenden Studienergebnisse ein, sondern diskutiert auch die Probleme und Schwächen der derzeitigen Datenlage.

Abstract: Are GPIIb/IIIa-Receptor-Inhibitors Useful in Diabetics? GPIIb/IIIa-receptor-inhibitors have been shown to be effective adjunct antithrombotic agents in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction, but also in stable and unstable pa-

tients who undergo percutaneous coronary interventions. It has been confirmed by several investigations that diabetics belong to a high-risk patient group thus showing a special benefit from the use of GPIIb/IIIa-inhibitors. Among these agents, most consistent data are available for abciximab. The present overview not only focuses on the results of existing trials but also discusses the problems and weakness of these trials. **J Kardiol 2003; 10: 338–42.**

■ Einleitung

Diabetiker mit koronarer Herzkrankheit (KHK) erleiden häufiger als Nichtdiabetiker Komplikationen, unabhängig davon, ob sie nur medikamentös oder interventionell im Katheterlabor oder chirurgisch behandelt werden. Allgemein gilt, daß bei Patienten mit Diabetes mellitus (DM) ohne vorangegangenen Myokardinfarkt (MI) das kardiovaskuläre Risiko jenem von Nichtdiabetikern mit Infarktanamnese vergleichbar ist [1]. Die Prävalenz für KHK bei Diabetikern beträgt bei Erwachsenen 55 % verglichen mit 2–4 % bei der nichtdiabetischen Bevölkerung [2]. Gleichzeitig ist DM ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität und Morbidität [2, 3] und ein negativer Prädiktor hinsichtlich des Kurz- und Langzeitergebnisses nach perkutanen Koronarinterventionen (PCI) [4–12] und nach aortokoronarer Bypassoperation [6–9, 12–14]. Bis zu 25 % der in klinische Studien eingeschlossenen Patienten sind Diabetiker [4–8, 15–17].

■ Pathophysiologische Mechanismen

DM kann zu einer Endotheldysfunktion [18–20] und einer Hyperkoagulabilität, bedingt durch gesteigerte Plättchenaktivierung und -aggregation [21–29], Aktivierung der Gerinnungskaskade und Verminderung der endogenen Fibrinolysekapazität [30–34], führen und fördert so die wichtigsten pathophysiologischen Komponenten des akuten Koronarsyndroms (Vasospasmus und Thrombosebildung nach Ruptur einer atherosklerotischen Plaque) [35, 36] (Abb. 1).

Die Beeinflussung chronischer Atherosklerosemechanismen beschleunigt außerdem die native Plaqueprogression bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern [37, 38], aber

auch die Restenosemechanismen nach koronaren Interventionen [39–41].

■ Wirkmechanismus von GPIIb/IIIa-Blockern

Alle GPIIb/IIIa-Blocker sind, gegen den Integrin-Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor gerichtet, in der Lage, die Plättchenaggregation und Thrombosebildung an einer rupturierten oder erodierten Plaque zu hemmen [42]. Außer diesem antithrombotischen Effekt kann die Blockade des GPIIb/IIIa-Rezeptors auch zu einer Hemmung der Plättchen-Leukozyten-Interaktionen führen, die im akuten Koronarsyndrom eine wichtige pathophysiologische Rolle spielt, da damit auch die lokale inflammatorische Reizantwort auf eine PCI gemindert wird [43]. Im Gegensatz zu den anderen niedermolekularen Substanzen ist der GPIIb/IIIa-Blocker Abciximab in der Lage, mit anderen Integrinrezeptoren, beispielsweise mit dem MAC-1-Rezeptor, kreuzzureagieren und somit zusätzliche antiinflammatorische Mechanismen auszulösen [44–48].

Da Atherosklerosemechanismen bei Diabetikern generell stärker aktiviert sind als bei Nichtdiabetikern, würde man sich von GPIIb/IIIa-Blockern prinzipiell eine besonders effektive Wirkung bei Diabetikern erwarten. Steinhubl und Mitarbeiter

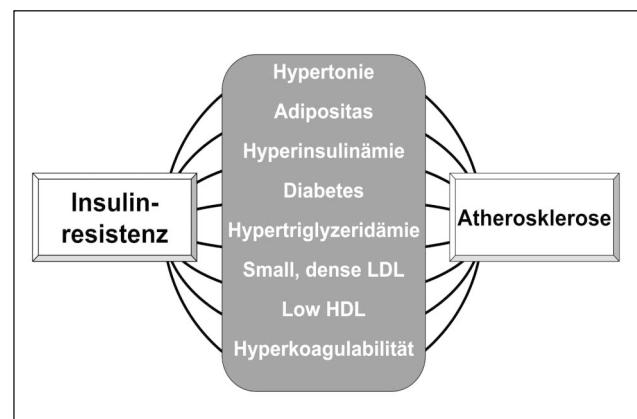


Abbildung 1: Verbindung zwischen Insulinresistenz und Atherosklerose

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung (Kardiologie), Wilhelminenspital, Wien, der ²Klinik für Innere Medizin II (Kardiologie), Universität Wien, Österreich, und dem ³Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Kardiologische Klinik, Bad Oeynhausen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung (Kardiologie), Wilhelminenspital, A-1171 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: kurt.huber@univie.ac.at

konnten zeigen, daß Diabetiker und Nichtdiabetiker eine vergleichbar starke Plättchenaggregationshemmung unter einer Therapie mit Abciximab aufweisen [49].

■ GPIIb/IIIa-Blocker im medikamentös-konservativen Einsatz bei Diabetikern mit instabiler Angina pectoris/Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI)

Theroux et al. untersuchten in der PRISM-PLUS-Studie, wie Diabetiker in den beiden Studiengruppen (je 23 % der Studienpopulation), Heparin alleine (n = 797) oder Heparin plus Tirofiban (n = 773), auf die jeweilige Therapie ansprachen [50]. Die Ergebnisse der Kombinationstherapie mit Tirofiban waren für die Endpunkte Tod oder Myokardinfarkt zu den unterschiedlichen Follow-up-Zeiten jeweils signifikant der Heparintherapie überlegen (2 Tage: 0 vs. 3,1 %, p = 0,03; 7 Tage: 1,2 vs. 9,3 %, p = 0,005; 30 Tage: 4,7 vs. 15,5 %, p = 0,002; 180 Tage: 11,2 vs 19,2 %, p = 0,03). In der Gruppe der Diabetiker wurde dabei eine vergleichbare Risikoreduktion wie für Nichtdiabetiker gefunden. Die Blutungskomplikationen waren in der Kombinationsgruppe Heparin plus Tirofiban tendenziell (nicht signifikant) höher als unter alleiniger Heparintherapie.

Roffi et al. dehnten die Untersuchungen in einer Metaanalyse auf alle anderen Studien mit unterschiedlichen GPIIb/IIIa-Blockern in der Indikation instabile Angina/Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (UA/NSTEMI) aus (PRISM, PRISM-PLUS, PARAGON-A, PARAGON-B, PURSUIT, GUSTO IV) und verglichen mögliche Unterschiede zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern, die entweder medikamentös-konservativ oder mittels früher Intervention (innerhalb der ersten 10 Tage) behandelt wurden [51]. Unter den behandelten Diabetikern (n = 6458) führte die Anwendung von GPIIb/IIIa-Blockern gegenüber der Nichtanwendung zu einer signifikanten Mortalitätsreduktion nach 30 Tagen (4,6 vs. 6,2 %, p = 0,007) (Abb. 2), während die insgesamt 23.072 Nichtdiabetiker keinen Überlebensvorteil durch die GPIIb/IIIa-Blocker-Therapie hatten (3,0 vs. 3,0 %). Die Interaktion zwischen GPIIb/IIIa-Inhibition und Diabetesstatus war signifikant (p = 0,036). Die Subgruppenanalyse der diabetischen Patienten, die einer PCI unterzogen wurden (n = 1279), ergab eine signifikante Mortalitätsreduktion nach 30 Tagen für die GPIIb/IIIa-behandelten Patienten (1,2 vs. 4,0 %, p = 0,002). Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, daß die Anwendung von GPIIb/IIIa-Blockern bei Diabetikern mit akuten Koronarsyndromen zu fordern ist.

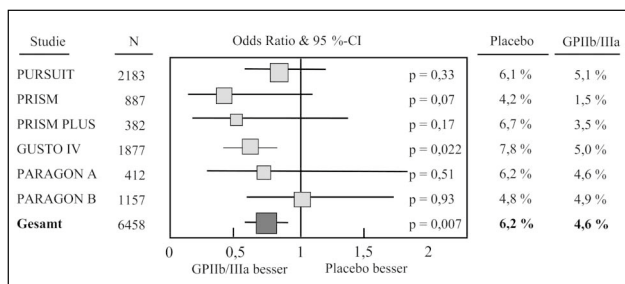


Abbildung 2: 30-Tage-Mortalität von Diabetikern mit instabiler Angina pectoris/Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt in verschiedenen Studien (nach Roffi et al. [51])

■ GPIIb/IIIa-Blocker im Einsatz bei Diabetikern mit perkutaner Koronarintervention

Basierend auf den Erkenntnissen, daß Diabetiker nach PCI häufiger als Nichtdiabetiker Komplikationen und ischämische Ereignisse entwickeln, wurden in der EPILOG-Studie und in der EPISTENT-Studie die Effekte einer Begleittherapie mit Abciximab in der Subgruppe der Diabetiker untersucht.

In der EPILOG-Studie [17] waren 23 % der Patienten (638/2792) Diabetiker. Diese Patienten waren älter, kleiner und schwerer verglichen mit den Nichtdiabetikern. Der Frauenanteil war größer, eine zugrundeliegende Mehrgefäßerkrankung, eine arterielle Hypertonie, frühere Bypassoperation sowie ein rezenter Myokardinfarkt waren häufiger. Hingegen war der Anteil an Rauchern geringer. Der kombinierte Endpunkt Tod, Myokardinfarkt oder akute Revaskularisation während des initialen Spitalsaufenthaltes trat in 7,1 % bei Diabetikern und in 7,5 % bei Nichtdiabetikern auf. Nach 6 Monaten betrugen diese Werte 27,2 % und 22,6 %, während für den kombinierten Endpunkt Tod und Myokardinfarkt 8,8 % und 7,4 % zu Buche standen. Die Behandlung mit Abciximab reduzierte Tod und Myokardinfarkt bei Diabetikern (hazard ratio: 0,28; 95 %-CI: 0,13–0,57) und Nichtdiabetikern (hazard ratio: 0,47; 95 %-CI: 0,33–0,70) nach 30 Tagen. Dieser Effekt war auch noch nach 6 Monaten nachweisbar (Diabetiker: hazard ratio 0,36; 95 %-CI: 0,21–0,61; Nichtdiabetiker: hazard ratio: 0,60; 95 %-CI: 0,44–0,82). Der Endpunkt Zielgefäßrevaskularisation war bei Nichtdiabetikern signifikant reduziert (hazard ratio 0,78; 95 %-CI: 0,63–0,96), nicht jedoch bei Diabetikern (hazard ratio 1,4; 95 %-CI: 0,94–2,08). Aus den Daten konnte geschlossen werden, daß Diabetiker und Nichtdiabetiker ungefähr gleich gut hinsichtlich des kombinierten Endpunktes Tod und Myokardinfarkt von einer zusätzlichen Therapie mit Abciximab bei stabilen geplanten Koronargefäßangioplastien (in der überwiegenden Zahl reine Ballondilatationen) profitieren, während die Zielgefäßrevaskularisation überraschenderweise nur für Nichtdiabetiker signifikant reduziert war. Diese Differenzen wurden auf Unterschiede im Gerinnungs- und Plättchenaktivierungssystem zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern, dem höheren Anteil an Mehrgefäßerkrankungen bei den Diabetikern, auf unterschiedliche Kriterien der Patientenselektion und auf unterschiedliches Management der Patienten in den jeweiligen Gruppen zurückgeführt [17].

In der EPISTENT-Studie wurde der klinische Benefit von Abciximab hinsichtlich der Reduktion zukünftiger ischämischer Ereignisse bei Patienten mit elektiver Ballon-PTCA mit/ohne Stentimplantation an insgesamt 2399 Patienten untersucht. Die Patienten wurden mit Aspirin behandelt und in drei Behandlungsgruppen randomisiert: Stent+Placebo, Stent+Abciximab oder Ballon+Abciximab. Die Patienten, die in Abciximab-Gruppen randomisiert wurden, erhielten geringere Dosen an begleitender Heparintherapie. In der gesamten Studienpopulation wurde der primäre kombinierte Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt oder Akutrevaskularisation nach 30 Tagen) bei 10,8 % der Patienten im Stent+Placebo-Arm, bei 6,9 % der Patienten im Ballon+Abciximab-Arm (36 % relative Risikoreduktion [RRR]; p = 0,007) und bei 5,3 % der Patienten im Stent+Abciximab-Arm (51 % RRR; p < 0,001) erreicht [16]. Nach 6 Monaten betrug der kombinierte End-

punkt Tod oder Myokardinfarkt für die jeweiligen Gruppen 11,4 %, 7,8 % ($p = 0,13$) und 5,6 % ($p < 0,01$) [52]. Die Raten an Akutrevaskularisationen waren bei gestenteten Patienten signifikant geringer als bei Patienten mit alleiniger Ballondilatation: 10,6 % in der Stent+Placebo-Gruppe, 8,7 % in der Stent+Abciximab-Gruppe und 15,4 % in der Ballon+Abciximab-Gruppe ($p = 0,005$).

Von den in EPISTENT untersuchten Patienten waren 20,5 % Diabetiker ($n = 491$) [52, 53]. Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten 77 % entweder orale Antidiabetika, Insulin oder beide Therapieformen, der Rest der Patienten wurde früher mit Antidiabetika behandelt. Unter den Diabetikern befanden sich mehr Frauen, mehr Übergewichtige und mehr Patienten mit Begleiterkrankungen. Frühere Infarkte oder Revaskularisationsmaßnahmen waren unter Diabetikern und Nichtdiabetikern gleich häufig.

Bhatt und Mitarbeiter faßten die Interventionsstudien EPIC, EPILOG und EPISTENT für Diabetiker und Nichtdiabetiker unter Anwendung von Abciximab kürzlich in einer Metaanalyse zusammen [54]: Bei den insgesamt 1462 Diabetikern konnte Abciximab die Mortalität von 4,5 % auf 2,5 % senken ($p = 0,031$), während bei Nichtdiabetikern nur ein Trend zugunsten von Abciximab vorhanden war (2,6 % auf 1,9 %; $p = 0,099$) (Abb. 3). Bei Patienten mit metabolischem Syndrom konnte die Mortalität mittels Abciximab von 5,1 % auf 2,3 % reduziert werden ($p = 0,044$). Bei insulinabhängigen Patienten führte Abciximab zu einer Mortalitätsreduktion von 8,1 % auf 4,2 % ($p = 0,073$), während Diabetiker mit Mehrgefäß-Interventionen unter Abciximab eine dramatische Mortalitätsreduktion von 7,7 % auf 0,9 % durchmachten ($p = 0,018$). Die Risikoratio für Mortalität unter Abciximab im Vergleich zu Placebo betrug 0,642 (95 %-CI: 0,458–0,900; $p = 0,010$).

Im Vergleich zu Abciximab ist die Datenlage für die niedermolekularen GPIIb/IIIa-Blocker bei Diabetikern mit Koronarinterventionen dünn: In der RESTORE-Studie reduzierte Tirofiban die frühe Ereignisrate bei instabilen Patienten mit PCI, wobei dieser Effekt nach 30 Tagen verloren ging [55]. Die Therapie mit Eptifibatid in der IMPACT-II-Studie führte zu einem vergleichbar guten Effekt bei Diabetikern und Nichtdiabetikern auf die Rate an akuten Ereignissen (Akutverschlüsse und Ischämien) [56]. In der ESPRIT-Studie mit der höheren Eptifibatid-Dosierung konnte ebenfalls kein signifikanter Vorteil der GPIIb/IIIa-Blocker-Gabe gegenüber

Placebo gezeigt werden [57]. Die Nichtdiabetiker schienen sogar signifikant besser auf Eptifibatid anzusprechen, möglicherweise ein statistisch begründbares Ergebnis, bedingt durch die kleinere Fallzahl an Diabetikern in der Studie (Abb. 4).

Diskussion

Trotz der pathophysiologischen Grundlagen, die eine besondere Wirkung von GPIIb/IIIa-Antagonisten in der medikamentös-konservativen Therapie bei Diabetikern erwarten lassen und in der Metaanalyse von Roffi und Mitarbeitern [51] scheinbar ihre Bestätigung finden, sind einige Fragen offen: Die Metaanalyse ist zum einen eine Analyse nicht präspezifizierter Subgruppen, zum anderen überrascht, daß der kombinierte Endpunkt Tod und nichtfataler Infarkt bei Diabetikern in den jeweiligen Einzelstudien zu keinem konsistenten Ergebnis führte. Da man von der Annahme ausgehen kann, daß die Verhinderung von Plättchenaggregation auch mit einer Reduktion thromboembolischer Ereignisse einhergeht, hätte man sich neben der Verhinderung fataler thromboembolischer Ereignisse auch eine Verhinderung nichtfataler Ereignisse erwartet. Bei der genannten Metaanalyse handelt es sich um eine univariate Analyse; es ist daher nicht geklärt, ob andere Parameter als ein zugrundeliegender Diabetes das Ergebnis beeinflusst haben könnten. Es wurde ferner nicht untersucht, ob der Einsatz von GPIIb/IIIa-Blockern die Rate an Revaskularisationsmaßnahmen bei Diabetikern mit ACS günstig beeinflusst hat. Letztlich sagt die Studie auch nichts darüber aus, welche Diabetesform besonders günstig beeinflusst werden kann. Möglicherweise ist der beschriebene Effekt nur auf Typ-2-Diabetiker anwendbar.

Eine Erklärung dafür, warum Abciximab bei diabetischen Patienten nach PCI mit/ohne Stentimplantation gegenüber anderen GPIIb/IIIa-Blockern Vorteile aufzuweisen scheint, konnte bisher nicht schlüssig gegeben werden. In der ERASER-Studie wurde untersucht, ob Abciximab möglicherweise eine geringere Hyperplasie der Gefäßwand und damit eine geringere Restenose- und Ereignisrate nach sich zieht [58]. Es fand sich ein Trend, aber kein signifikanter Unterschied in der neointimalen Proliferation zugunsten abciximab-behandelter gegenüber placebobehandelten Patienten mittels intravaskulärem Ultraschall. Sollte sich dieses Ergebnis in

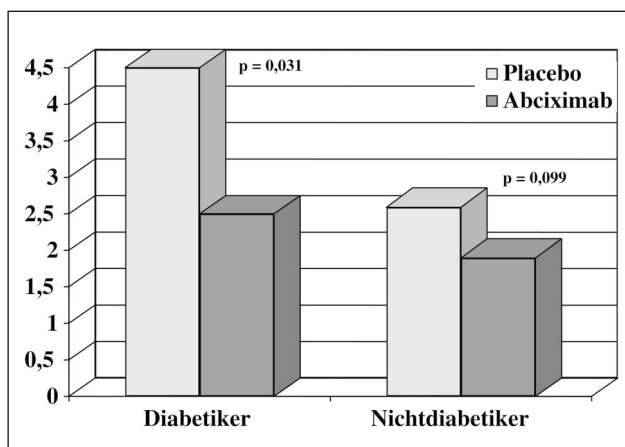


Abbildung 3: Mortalität in der Metaanalyse (nach Bhatt et al. [54])

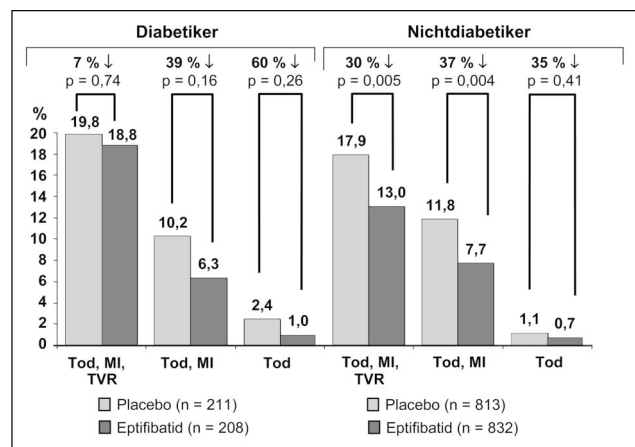


Abbildung 4: Ereignisrate nach 6 Monaten in der ESPRIT-Studie (nach [57])

größeren Untersuchungen bestätigen, bliebe die Frage offen, in welcher Weise Abciximab eine Gewebhyperplasie behindert: Es könnte sich um einen indirekten Effekt durch Verhinderung eines frühen prothrombotischen Milieus handeln, das als Trigger einer Restenosebildung diskutiert wird, oder es könnte die unter Abciximab nachgewiesene Blockade des $\alpha v\beta 3$ -Rezeptors die neointimale Proliferation und Migration sowie die Synthese extrazellulärer Matrix direkt hemmen. Allerdings ist unklar, warum diese Mechanismen vornehmlich bei Diabetikern, nicht aber bei Nichtdiabetikern blockiert werden [59].

Generell muß zum Ausdruck gebracht werden, daß signifikante Therapieerfolge mit GPIIb/IIIa-Blockern bei Diabetikern in erster Linie in retrospektiven Metaanalysen bzw. in nicht präspezifizierten Subgruppenanalysen gezeigt werden konnten [51, 54]. Die Hypothese, daß GPIIb/IIIa-Antagonisten in der konservativen und interventionellen Therapie bei Diabetikern von besonderem Nutzen seien, bedarf zur Bestätigung prospektiver Studien mit einer systematischen Definition der unterschiedlichen Diabetesgruppen.

Da ca. 20–25 % der Patienten mit gesicherter koronarer Herzkrankheit einen Diabetes aufweisen, aber weitere 20 % einen versteckten, klinisch noch nicht erkannten Diabetes haben, der durch entsprechende Suchtests evaluiert werden kann [60], ist anzunehmen, daß in den bisherigen Analysen nichterkannte Diabetiker in die Nichtdiabetiker-Subgruppen eingeschlossen wurden. Der mögliche Benefit einer antithrombotischen Therapie mit GPIIb/IIIa-Blockern bei Diabetikern würde in prospektiven Studien unter exakter Diagnosestellung und Definition der unterschiedlichen Diabetesgruppen vermutlich wesentlich eindrucksvoller sein als bisher gezeigt werden konnte.

Literatur

1. Haffner S, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä L, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
2. Fein F, Scheuer J. Heart disease in diabetes mellitus: theory and practise. Elsevier, New York, 1990.
3. Kannel W. Lipids, diabetes, and coronary heart disease; insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985; 110: 1100–7.
4. Stein B, Weintraub W, Gebhart S, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 979–89.
5. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW, for the Investigators of the NHLBI PTCA Registry. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94: 1818–25.
6. Barsness G, Peterson E, Ohman E, et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 2551–6.
7. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997; 96: 1761–9.
8. Weintraub W, Stein B, Kosinski A, et al. Outcome of coronary bypass surgery versus coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 10–9.
9. Detre KM, Guo P, Holubkov R et al. Coronary revascularization in diabetic patients. A comparison of the randomized and observational compo-

- nents of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999; 99: 633–40.
10. Otsuka Y, Miyazaki S, Okumura H, Yasuda S, Daikoku S, Morri I, Sutani Y, Goto Y, Nonogi H. Abnormal glucose tolerance, not small vessel diameter, is a determinant of long-term prognosis in patients treated with balloon coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2000; 21: 1790–6.
11. Hasdai D, Granger CB, Srivatsa SS, et al. Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: lessons from the GUSTO-IIb angioplasty substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1502–12.
12. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VMG, Limet RV, Schuler G, Mohr FW, Lindeboom W, Sousa AGMR, Sousa JE, van Hout B, Hugenholtz PG, Unger F, Serruy PW. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients. Insights from the arterial revascularization therapy study (ARTS) trial. *Circulation* 2001; 104: 533–8.
13. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, et al. The CASS Participating Investigators and Staff. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1141–54.
14. Herlitz J, Karlson B, Wognsen G, et al. Mortality and morbidity in diabetic and non-diabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 1996; 19: 698–703.
15. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *New Engl J Med* 1994; 330: 956–61.
16. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with the use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87–92.

17. Kleiman NS, Lincoff AM, Kereiakes DJ, et al., for the EPILOG Investigators. Diabetes mellitus, glycoprotein IIb/IIIa blockade, and heparin. Evidence for a complex interaction in a multicenter trial. *Circulation* 1998; 97: 1912–20.
18. Cohen RA. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 97: 67–76.
19. Nasher PJ, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1995; 91: 635–40.
20. Yokoyama I, Momomura S, Ohtake T, et al. Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1472–7.
21. Tschöpe D, Roosen P, Kaufmann L, et al. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1990; 20: 166–70.
22. Strano A, Davi G, Patrono C. In vivo platelet activation in diabetes mellitus (review). *Semin Thromb Haemost* 1991; 17: 422–5.
23. Tschöpe D, Roosen P, Esser J et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Haemost* 1991; 17: 433–8.
24. Cieriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: a role of hyperglycemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* 1993; 36: 1119–25.
25. Winocour PD. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; Suppl 2: 26–31.
26. Jilma B, Fasching P, Ruthner C, et al. Elevated circulating P-selectin in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 1996; 76: 328–32.
27. Knobler H, Savion N, Shenkman B, et al. Shear-induced platelet adhesion and aggregation on subendothelium are increased in diabetic patients. *Thromb Res* 1998; 90: 181–90.
28. Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador MJ, et al. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 300–7.
29. Standl E, Schnell O. A new look at the heart in diabetes mellitus: from ailing to failing. *Diabetologia* 2000; 43: 1455–69.
30. Auwerx J, Bouillon R, Collen D, et al. Tissue-type plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor in diabetes mellitus. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 68–72.
31. Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE et al. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998; 47: 290–3.
32. McGill JB, Schneider DJ, Arfken CL, et al. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes* 1994; 43: 104–9.
33. Nordt TK, Sawa H, Sobel BE. Induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo. *Circulation* 1995; 91: 764–70.
34. Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ, Holt RE, Marutsuka K, Gold H. Increased plasminogen activator inhibitor type-1 in coronary artery atherectomy specimens from type-2 diabetic compared with nondiabetic patients. *Circulation* 1998; 97: 2213–21.
35. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (part II). *N Engl J Med* 1992; 326: 310–8.
36. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (part I). *N Engl J Med* 1992; 326: 242–50.
37. Bierman EL. Atherogenesis in diabetes. *Atheroscler Thromb* 1992; 12: 647–56.
38. Ruige J, Assendelft W, Dekker J, Kostense P, Heine R, Bouter L. Insulin and risk of cardiovascular disease. A metaanalysis. *Circulation* 1998; 97: 996–1001.
39. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 528–35.
40. Park S-H, Marso SP, Zhou Z, Forouhi F, Topol EJ, Lincoff AM. Neointimal hyperplasia after arterial injury is increased in a rat model of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001; 104: 815–9.
41. van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodar JC, Abolmaali K, Meurice T, McFadden EP, Lablanc JM, Bertrand M. A comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997; 5: 1454–60.

42. Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995; 332: 1553–9.
43. Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA, Deckelbaum LI, Barnathan ES, Patel KK, Frederick B, Nakada MT, Topol EJ. Abciximab suppresses the rise in levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularization. *Circulation* 2001; 104: 163–7.
44. Languino LR, Duperray A, Joganic KJ, et al. Regulation of leukocyte-endothelium interaction and leukocyte transendothelial migration by intercellular adhesion molecule 1-fibrinogen recognition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1505–9.
45. Neumann FJ, Zohlnhofer D, Fakhoury L, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on platelet-leukocyte interaction and surface expression of the leukocyte integrin Mac-1 in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1420–6.
46. Simon DI, Xu H, Ortlepp S, et al. 7E3 monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa cross-reacts with the leukocyte integrin Mac-1 and blocks adhesion to fibrinogen and ICAM-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 528–35.
47. Tam SH, Sassoli PM, Jordan RE et al. Abciximab (ReoPro, chimeric 7E3 Fab) demonstrates equivalent affinity and functional blockade of glycoprotein IIb/IIIa and $\alpha v\beta 3$ integrins. *Circulation* 1998; 98: 1085–91.
48. Weber C, Springer TA. Neutrophil accumulation on activated, surface-adherent platelets in flow is mediated by interaction of Mac-1 with fibrinogen bound to α -IIb β -3 and stimulated by platelet activating factor. *J Clin Invest* 1997; 100: 2085–93.
49. Steinhilbl SR, Kottke-Marchant K, Moliterno DJ, Rosenthal ML, Godfrey NK, Collier BS, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic and nondiabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999; 100: 977–82.
50. Theroux P, Alexander J, Pharand C, Barr E, Snapinn S, Ghanam A, Sax FL. Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade improves outcomes in diabetic patients presenting with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 2466–72.
51. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heesch C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Theroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767–71.
52. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, Ellis SG, Ducas J, Kramer JH, et al. for the Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting investigators. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. *N Engl J Med* 1999; 341: 319–27.
53. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, et al. for the EPISTENT Investigators. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus. Results of the EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial) diabetic study. *Circulation* 1999; 100: 2477–84.
54. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 922–8.
55. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 367–8.
56. The IMPACT Investigators. Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997; 349: 1422–8.
57. The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2037–44.
58. The ERASER Investigators. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER Study). *Circulation* 1999; 100: 799–806.
59. King SB, Mahmud E. Will blocking the platelet save the diabetic? *Circulation* 1999; 100: 2466–68.
60. Laakso M, Kuusisto J. Understanding patients need: Diabetology for cardiologists. *Eur Heart J* 2003; 5: 85–B13.

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