

Schlaganfallprävention bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Die Prävention des Schlaganfalls bei Patienten mit Typ-2-Diabetes erfordert ein multifaktorielles Vorgehen, das neben der Blutzuckerkontrolle insbesondere die Normalisierung der häufig gleichzeitig vorliegenden Hypertonie und Dyslipidämie, die Thrombozytenfunktionshemmung sowie Lebensstilmaßnahmen umfasst. In Ergänzung spezifischer Empfehlungen für die Primär- und Sekundärprävention von Schlaganfällen skizziert vorliegendes Positionspapier die Grundzüge der antidiabetischen Therapie und benennt Besonderheiten im Risikofaktormanagement bei Diabetespatienten.

Zusammenfassung der Ergebnisse eines Arbeitstreffens österreichischer Diabetologen und Neurologen auf Einladung von Takeda Pharma Österreich am 7. Juni 2010 in Wien.

Expert Panel: Univ.-Prof. Dr. Johann Willeit (Innsbruck; Vorsitz), Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching (Wien), Univ.-Doz. Dr. Hans-Peter Haring (Linz), Univ.-Prof. Dr. Stefan Kiechl (Innsbruck), Univ.-Prof. Dr. Wilfried Lang (Wien), Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik (Wien), PD Dr. Thomas Seifert-Held (Graz), Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak (Graz).

Diabetes mellitus ist neben Alter, Hypertonie, Dyslipidämie, kardiovaskulären Erkrankungen, zentralem Übergewicht und Lebensstil (Rauchen, ungesunde Ernährung, physische Inaktivität) als relevanter unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfall etabliert^{1,2}: Die *Framingham Study* ergab im Verlauf von 30 Jahren

diabetesbedingt ein um den Faktor 2,5 (Männer) bis 3,6 (Frauen) erhöhtes Schlaganfallrisiko³. In der *ARIC-Study* hatten Diabetespatienten im Beobachtungszeitraum von 6 bis 8 Jahren ein 3,7-fach (95% CI: 2,7–5,1) erhöhtes Risiko für ischämische Insulte⁴. In der neueren *INTERSTROKE*-Fallkontrollstudie mit 6.000 Teilnehmern aus 22 Ländern war Dia-▶▶

IMPRESSUM: Positionspapier ist eine Publikation von MEDahead, **Redaktion:** Dr. Albert Brugger. **Korrespondenz:** Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, E-Mail: office@medahead.at. **Hinweis:** Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Mit Unterstützung der Takeda Pharma GmbH, 1070 Wien, Österreich. ACPR12101, Stand Dezember 2010.

betes mit einer Odds Ratio (OR) von 1,36 (95% CI: 1,10–1,68) mit Schlaganfall assoziiert, wobei insbesondere ischämische Insulte gehäuft auftraten (OR=1,60; 1,29–1,99); der Zusammenhang mit hämorrhagischen Insulten war nicht signifikant⁵.

In einer rezenten Metaanalyse der *Emerging Risk Factors Collaboration*, die 102 prospektive klinische Studien mit insgesamt mehr als 530.000 Teilnehmern inkludierte, war das Schlaganfallrisiko von Diabetespatienten noch stärker ausgeprägt: Unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren (Alter, Raucherstatus, Body Mass Index, systolischem Blutdruck und, soweit anwendbar, Geschlecht und Art der Intervention) ergab die Analyse für ischämische Insulte eine Hazard Ratio (HR) von 2,27 (1,95–2,65). Schwächer, aber ebenso signifikant war die Assoziation mit hämorrhagischen Insulten (HR=1,56; 1,19–2,05; **Abb.1**)⁶.

Für die Prognose von Schlaganfallpatienten ist das Vorliegen eines Diabetes mellitus ebenfalls relevant. So treten Schlaganfälle bei Diabetespatienten allgemein in jüngerem Alter auf (mit der größten Frequenz zwischen dem 45. und dem 55. Lebensjahr)⁷⁻⁹, wobei dem Ereignis deutlich seltener eine transiente ischämische Attacke vorausgeht als bei Nicht-

diabetikern, und sie verlaufen schwerer und sind mit schlechteren Outcomes hinsichtlich Komplikationen, Erhalt der kognitiven Funktionen und Mortalität assoziiert¹⁰⁻¹³.

Große Kohortenstudien belegen aber auch unabhängig von weiteren kardiometabolischen Faktoren ein exponiertes Schlaganfallrisiko von Diabetikern: Eine Studie bei ca. 23.000 Patienten mit Typ-1-Diabetes bzw. insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes, die im Mittel 17 Jahre lang verfolgt wurden, ergab für beide Patientengruppen ein vergleichbares standardisiertes Mortalitätsrisiko im Zusammenhang mit zerebrovaskulären Erkrankungen und bestätigte damit den Diabetes als unabhängigen Risikofaktor für vor allem nichthämorrhagische Schlaganfälle¹⁴. Erklärungsansätze für das Überwiegen von ischämischen Insulten bei Diabetikern ergeben sich aus Endothelfunktionsstörung und proliferativen Effekten als Folge der chronischen Hyperglykämie und der für Diabetespatienten charakteristischen erhöhten Gerinnungsneigung^{15,16}.

Pathophysiologische Zusammenhänge

Während sich Typ-1-Diabetes als absoluter Insulinmangel durch autoimmunologische

Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen im Pankreas manifestiert, beruht die Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetes auf multiplen Störungen, darunter Insulinmangel infolge progredienter Betazellfunktionsminderung, gestei- gerte Glukoseproduktion in der Leber sowie verminderte Insulinempfindlichkeit von Muskulatur, Fettgewebe und Leber. Zusätzlich wirkt die Insulinresistenz über verschiedene Angriffspunkte (endotheliale Dysfunktion, vermehrte Freisetzung von freien Fettsäuren, Angiotensin II und proinflammatorischen Zytokinen, Suppression von Adiponektin) prohypertensiv und proatherogen und erhöht dadurch zusätzlich das Risiko für vaskuläre Komplikationen¹⁷. Dies und die häufige Assoziation des Typ-2-Diabetes mit Bluthochdruck (dem wichtigsten Risikofaktor für zerebrale Insulte^{1,2,6}), atherogener Dyslipidämie und Hyperkoagibilität gilt als wesentliche pathophysiologische Grundlage des erhöhten Schlaganfallrisikos in dieser Patientengruppe¹⁸.

Grundzüge der antidiabetischen Therapie

Neben der Vermeidung von diabetischen Akutkomplikationen ist die Prävention von mikro- und makrovaskulären Spätschäden infolge der chronischen Hyperglykämie und der prävalenten Begleiterrisiken des Typ-2-Diabetes (Hypertonie, Dyslipidämie, Insulinresistenz, erhöhte Gerinnungsneigung) ein übergeordnetes Therapieziel¹⁹. Klinische Studien belegen für Patienten mit Typ-2-Diabetes eine signifikante Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen (Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie) durch therapeutische Blutzuckersenkung^{20,21}. Der Effekt der antihyperglykämischen Intervention auf makrovaskuläre Komplikationen ist im Vergleich dazu schwächer ausgeprägt und vor allem langfristig (über einen Zeitraum von 10 bis 20 Jahren) evident^{22,23}.

Die antidiabetische Therapie des Typ-2-Diabetes umfasst neben der basalen Lebensstilintervention üblicherweise zunächst Antidiabetika, die primär entweder die endogene Insulinsekretion verstärken (Sulfonylharnstoffe,

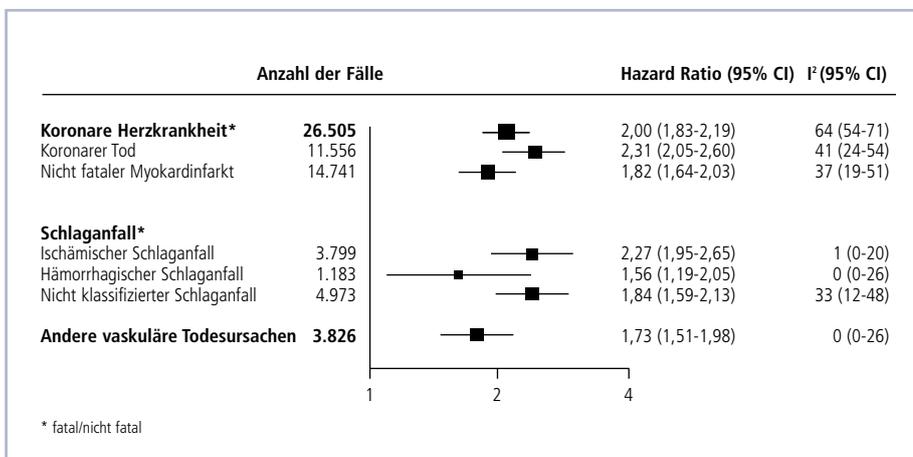


Abb.1 Diabetesassoziiertes Risiko für koronare Herzkrankheit und Schlaganfall in einer Metaanalyse von 102 prospektiven klinischen Studien mit insgesamt 530.083 Teilnehmern (adjustiert für Alter, Raucherstatus, Body Mass Index, systolischen Blutdruck, Geschlecht und Gruppenteilung)⁶

Glinide, DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Analoga) oder die hepatische und periphere Insulinempfindlichkeit steigern (Metformin, Pioglitazon). Nach den Ergebnissen der *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*, die für Metformin einen spezifischen Substanzvorteil im Hinblick auf die Reduktion der makrovaskulären Morbidität und Mortalität ergab (siehe unten)²⁴, ist Metformin als prinzipielle Firstline-Medikation bei Typ-2-Diabetes etabliert, die bei Bedarf durch weitere orale Antidiabetika und in der Folge durch exogen zugeführtes Insulin ergänzt wird^{19,25}.

Primäre Richtgröße zur Evaluierung der Diabeteskontrolle ist der HbA_{1c}-Wert. Als Therapieziel für die maximierte Prävention diabetischer Folgeerkrankungen empfiehlt die Österreichische Diabetes Gesellschaft (2009) ein HbA_{1c} von ≤6,5%¹⁹. Bei alten oder multimorbiden Personen, bei langer Diabetesdauer, manifester Gefäßerkrankung und immer dann, wenn dieses Therapieziel nur mit maximalem Therapieaufwand und entsprechenden unerwünschten Wirkungen (vor allem Hypoglykämien und Gewichtszunahme) zu erreichen ist, sind individuell höhere Zielwerte zu vereinbaren¹⁹.

Schlaganfallprävention durch antidiabetische Therapie

Kardiovaskuläre Primärprävention. In die *UKPDS* wurden 5.102 Personen mit frisch diagnostiziertem Typ-2-Diabetes eingeschlossen und randomisiert einer konventionellen (diätetischen) oder intensivierten blutzuckersenkenden Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin zugeführt²⁰; in einer Subgruppe übergewichtiger Patienten wurde Metformin im Vergleich zur konventionellen Therapie evaluiert²⁴. Im Studienzeitraum von rund 10 Jahren betrug die HbA_{1c}-Differenz zwischen konventioneller und intensiverer Therapie durchschnittlich 0,9 Prozentpunkte.

Die epidemiologische Datenauswertung ergab einen annähernd linearen Zusammenhang zwischen HbA_{1c}-Einstellung und Schlaganfallhäufigkeit, entsprechend einer relativen

Risikodifferenz von 12% (p=0,035) pro HbA_{1c}-Prozentpunkt²². Bei den mit Metformin behandelten Patienten waren Gesamtmortalität (-36%; p=0,011), diabetesbezogene Todesfälle (-41%; p=0,017) und Herzinfarkte (-39%; p=0,010), im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert²⁴. Schlaganfälle (-41%; p=0,13) verhielten sich analog, auf Grund der niedrigeren Fallzahl war das Ergebnis aber nicht signifikant. In der Gruppe der mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin behandelten Patienten erschienen Myokardinfarkte und Gesamtmortalität nicht signifikant reduziert und Insulte tendenziell erhöht (+11%; p=0,52)²⁰ (**Abb.2**). Die beobachteten Effekte auf das Schlaganfallrisiko blieben auch in der 10 Jahre dauernden Nachbeobachtungsphase ohne Signifikanz²³.

Typ-2-Diabetes und fortgeschrittene Gefäßerkrankung. Im Gegensatz zur *UKPDS* inkludierten drei rezente Outcome-Studien, die den Einfluss von intensivierten antihyperglykämischen Therapien auf die Inzidenz der vaskulären Komplikationen des Typ-2-Diabetes zum Gegenstand hatten (*ACCORD*²⁶, *ADVANCE*²¹, *VADT*²⁷), Patienten mit deutlich längerer Diabetesdauer (8–11,5 Jahre) und einer entsprechend höheren Prävalenz vaskulärer Vorerkrankungen (31–45% der inkludierten Patienten).

Gemeinsam ist diesen Studien, dass die intensivierte Blutzuckersenkung (Ziel-HbA_{1c}: 6–6,5% bzw. Reduktion um zumindest 1,5 Prozentpunkte) im Vergleich zur Standardtherapie (HbA_{1c}-Ziel: 7–8%) keine signifikante Reduktion von schwerwiegenden makrovaskulären Ereignissen und dadurch bedingten Todesfällen zur Folge hatte bzw. (in *ACCORD*) mit einer massiven Häufung vor allem der kardiovaskulären Mortalität einherging (sodass die *ACCORD*-Studie vorzeitig abgebrochen werden musste). Der Effekt der Intervention auf die Schlaganfallinzidenz (*ACCORD*: +6%; *ADVANCE*: -2%) war weder in der Einzelauswertung noch in der statistischen Zusammenfassung der Studiendaten signifikant (**Abb.2**)²⁸.

Antidiabetische Therapie nach Schlaganfall

Glykämie-management in der Akutsituation nach Schlaganfall. Analog zum Myokardinfarkt zeigen verschiedene Studien eine Assoziation zwischen Hyperglykämie in der Akutsituation und negativen Outcomes²⁹⁻³¹. Versuche, die Prognose der Patienten über die Normalisierung der Blutzuckerspiegel zu verbessern, lieferten jedoch inkonsistente Resultate: In der *GIST-UK*-Studie ▶▶

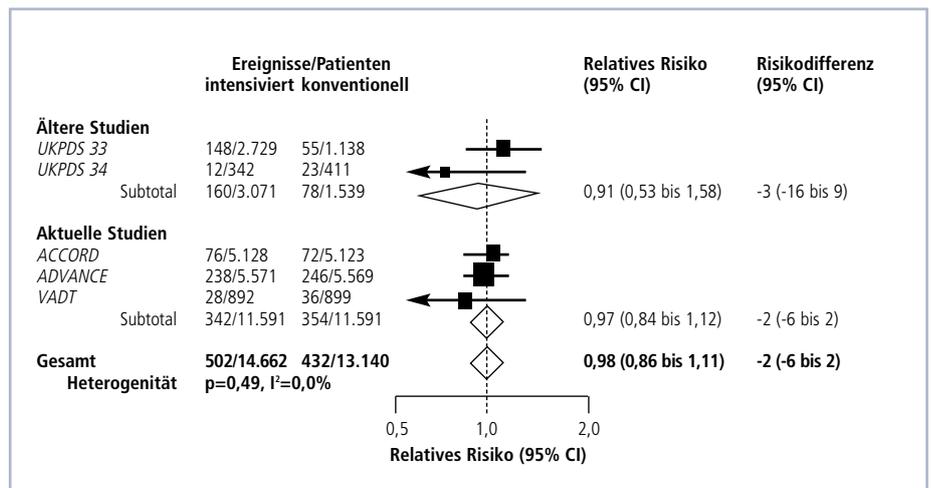


Abb.2 Effekt der intensivierten Blutzuckersenkung auf das Schlaganfallrisiko von Patienten mit Typ-2-Diabetes. Gepooltes relatives Risiko und Risikodifferenz pro 1.000 Patienten im Behandlungszeitraum von 5 Jahren in einer Metaanalyse klinischer Endpunktstudien²⁸

bei Patienten mit leichter bis mäßiger Blutzuckererhöhung konnte durch Infusion einer Glukose-Insulin-Kalium (GIK)-Lösung im Vergleich zu einer Kochsalzinfusion keine Verbesserung von Überleben und funktionellen Outcomes erreicht werden³². In zwei rezenten Untersuchungen kam es jedoch zur signifikanten Reduktion der insultbedingten Mortalität im Zusammenhang mit der therapeuti-

schen Blutzuckersenkung^{31,33} (in einer der Studien allerdings nur bei Frauen³¹).

Im Einklang mit den Leitlinien der European Stroke Organization (ESO) zum Management von Patienten mit akutem Schlaganfall (2008)³⁴ empfiehlt die Österreichische Gesellschaft für Schlaganfallforschung (2009) im Rahmen der Erstversorgung keine routinemä-

ßigen GIK-Infusionen¹. Der etablierten Praxis folgend sollten aber Blutzuckerwerte >180mg/dl mittels s.c. Insulinanalogainjektionen bzw. i.v.-Insulininfusionen in den Bereich von 120-140mg/dl gesenkt werden (siehe Kasten). Auf Glukoselösungen sollte in der akuten Schlaganfallphase verzichtet werden. Hypoglykämien mit Werten <50mg/dl können schlaganfallähnliche Symptome ver-

Vorschlag für das Diabetesmanagement in der Akut- und Postakutphase nach Schlaganfall

in Ergänzung spezifischer Empfehlungen der European Stroke Organisation³⁴ und der Österreichischen Gesellschaft für Schlaganfallforschung¹

- Blutzuckermessungen geben aufgrund der häufigen Stresshyperglykämie in der Akutphase nach Schlaganfall nur bedingt Aufschluss über den glykämischen Status. Zur Evaluation der Blutzuckerkontrolle bei bekanntem Diabetes und zur Detektion einer allfällig unerkannten Diabeteserkrankung soll der HbA_{1c}-Wert erhoben werden, der die glykämische Belastung in den 6 bis 8 Wochen vor der Probennahme widerspiegelt. Nach den Empfehlungen der American Diabetes Association (2010)⁶³ liegen HbA_{1c}-Werte <6% im Normbereich, ein HbA_{1c} ≥6,5% begründet die Diabetesdiagnose. Bei HbA_{1c}-Werten im Übergangsbereich soll die Diabetesdiagnose nach Stabilisierung des Patienten anhand des Nüchternblutzuckers oder im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests nach den Vorgaben der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (2009) gesichert werden⁶⁴.
- Im Rahmen der Akutversorgung wird ein regelmäßiges Blutzuckermonitoring empfohlen. Blutzuckerwerte von >180mg/dl sollen mittels s.c. Insulinanalogainjektionen bzw. i.v.-Insulininfusion in den Bereich von 120-140mg/dl abgesenkt werden.
- Patienten mit bekanntem, nicht insulinpflichtigem Diabetes sowie neu diagnostizierte Typ-2-Diabetiker sollen in der Postakutphase auf orale Antidiabetika umgestellt werden. Resistenzmindernde Wirkstoffe (Metformin, Pioglitazon) sind gegenüber insulinpiegelsteigernden Therapien (insbesondere exogenes Insulin und Sulfonylharnstoffe) grundsätzlich vorzuziehen. Dies gilt insbesondere für Personen mit metabolischem Syndrom, charakterisiert durch zentrales Übergewicht, Bluthochdruck, Hypertriglyzeridämie und erniedrigtes HDL-Cholesterin. Die volle Wirkung von Pioglitazon setzt erst nach 8 bis 12 Wochen ein. Ausgeprägte Entgleisungen in der Postakutphase können eine intermittierende Insulingabe erforderlich machen. Insulinsekretagoga bzw. prandiales Insulin ist bei Patienten angebracht, bei denen die Insulinsekretionsstörung den Glukophänotyp dominiert, erkennbar unter anderem an niedrigem Body Mass Index (<22kg/m²) sowie an ausgeprägten prandialen Blutzuckerexkursionen bei normnahen Nüchternblutzuckerwerten.
- Das HbA_{1c}-Ziel für die Postakutphase soll in Abstimmung mit einem diabetologisch erfahrenen Internisten festgelegt werden. Prinzipiell gilt generell ein HbA_{1c}-Ziel von unter 7%, für junge Patienten mit kurzer Diabetesdauer ohne manifeste Gefäßerkrankung von unter 6,5%, bei älteren Patienten mit langer Diabetesdauer, fortgeschrittener Atherosklerose und/oder eingeschränkter Lebenserwartung, bei denen der Erhalt der Lebensqualität bzw. das Vermeiden von Akutkomplikationen im Vordergrund steht, eine im Einzelfall tollerale HbA_{1c}-Obergrenze von 8,0–8,5%.
- Die Hypoglykämie-Sicherheit ist eine prioritäre Anforderung an die antidiabetische Therapie. Zu beachten ist, dass auch bei neurologisch nicht vorgeschädigten Diabetespatienten zwei Drittel der Hypoglykämien mit Blutzuckerwerten >4mg/dl nicht als solche erkannt werden und die Hypoglykämie-Wahrnehmung bei Schlaganfallpatienten zusätzlich gestört sein kann. Daher sind Antidiabetika mit geringem Hypoglykämiepotenzial (Metformin, Pioglitazon, DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Analoga, innerhalb der Sulfonylharnstoffe: Gliclazid) zu bevorzugen. Weiters rechtfertigt die Hypoglykämievermeidung ein individuell höheres HbA_{1c}-Ziel.

ursachen und sollten mit Glukoseinfusionen (10–20%) behandelt werden^{1,34}.

Glykämie-management in der Postakut-phase. Nach Beendigung der Akutversorgung (üblicherweise nach 3 bis 4 Tagen) kann die antidiabetische Therapie prinzipiell (sofern nicht Schluckbeschwerden oder andere Umstände dem entgegen stehen) auf eine orale Medikation umgestellt werden.

Spezifische Studienevidenz, an der sich die Therapiewahl in dieser Phase orientieren könnte, ist nicht verfügbar. Post-hoc-Analysen zur *DIGAMI-2*-Studie³⁵ deuten darauf hin, dass die Verbesserung der Insulinresistenz im Hinblick auf das Schlaganfallrisiko günstiger sein könnte als die Adressierung der Hyperglykämie über vermehrtes Insulinangebot. Empfehlungen des Expertengremiums zum Glykämie-management in der

Postakutphase sind im *Kasten auf Seite 4* zusammengefasst.

Sekundärprävention von Schlaganfällen.

In der *PROactive*-Studie³⁶ bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und fortgeschrittener Gefäßerkrankung wurde (bislang einzigartig für eine antidiabetische Therapie in diesem Setting) durch die Gabe von Pioglitazon versus Placebo zusätzlich zu einer leitlinienkonformen Therapie eine signifikante Reduktion des kombinierten sekundären Endpunktes aus Gesamtmortalität, nichttödlichem Myokardinfarkt oder nichttödlichem Schlaganfall erreicht. Bei etwa der Hälfte der rekrutierten 5.238 Typ-2-Diabetiker lag anamnestisch ein Myokardinfarkt, bei ca. 20% ein Schlaganfall (>6 Monate vor Randomisierung) bzw. eine periphere arterielle Verschlusskrankheit vor; jeder zweite Patient hatte zwei oder mehr makrovaskuläre Komplikationen. Die Basistherapie beinhaltete Statine, Antihypertensiva, Thrombozytenfunktionshemmer und weitere Antidiabetika.

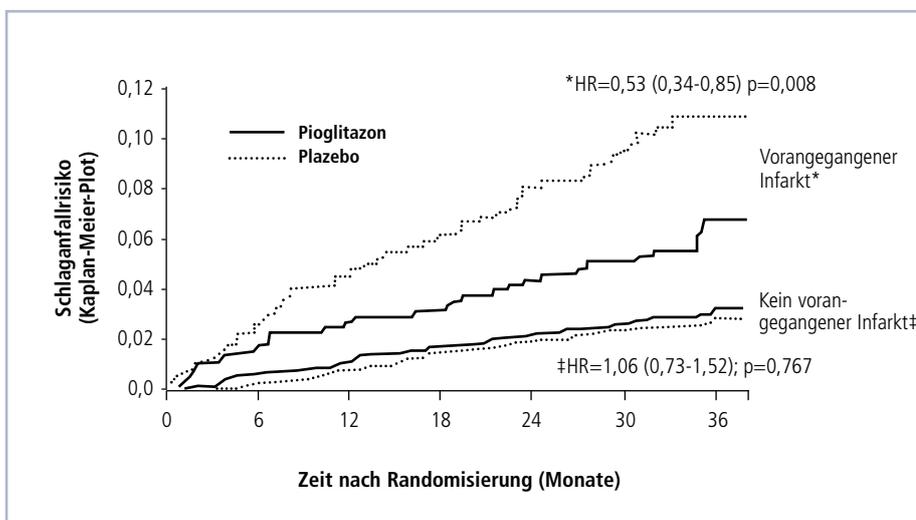


Abb.3 Effekt von Pioglitazon versus Placebo auf das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und fortgeschrittener atherosklerotischer Gefäßerkrankung in der *PROactive*-Studie³⁷

Blutdruck: Regelmäßige Kontrollen. Senkung des Blutdrucks nach der Akutphase, auch bei Patienten mit normalen Blutdruckwerten (Klasse I, Stärke A)

Blutzucker: Regelmäßige Kontrollen. Therapie eines Diabetes mellitus mittels Lebensstilmodifikation und individualisierter Pharmakotherapie (Klasse IV, GCP).
Behandlung mit Pioglitazon bei Patienten mit nicht insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes nach Schlaganfall (Klasse III, Stärke B)

Lipide: Statintherapie bei Patienten mit nicht kardioembolischem Schlaganfall (Klasse I, Stärke A)

Lebensstil: Regelmäßige körperliche Aktivität (Klasse IV, GCP).
Salzarme Diät, reich an gesättigten Fettsäuren, mit hohem Obst- und Gemüseanteil und vielen Ballaststoffen (Klasse IV, GCP).
Gewichtsreduzierende Diät bei Patienten mit erhöhtem Body Mass Index (Klasse IV, Stärke C).
Zigarettenrauchen (Klasse III, Stärke C) und übermäßiger Alkoholgenuss (Klasse IV, GCP) sollen beendet werden.

GCP: Good Clinical Practice

Tab.1 Empfehlungen der European Stroke Organisation (ESO) für ein optimales Management vaskulärer Risikofaktoren in der Sekundärprävention von Schlaganfällen (2008)³⁴

Bei einer mittleren Beobachtungszeit von knapp 3 Jahren und einer mittleren HbA_{1c}-Differenz von 0,5 Prozentpunkten zwischen Pioglitazon versus Placebo wurde der weit gefasste primäre Endpunkt (Tod, nichtfatales Myokardinfarkt/Insult, akutes Koronarsyndrom, Revaskularisierung der Koronar- oder Beinarterien, Beinamputation) im Gesamtkollektiv der Studie verfehlt (-10%; p=0,095). Der präspezifizierte sekundäre Endpunkt war signifikant um relativ 16% reduziert (p=0,027)³⁶.

Bei Patienten, die im Vorfeld der Studie schon einen Schlaganfall erlitten hatten, profitierten überproportional von der Intervention: Bei ihnen reduzierte Pioglitazon die Inzidenz des kombinierten sekundären Endpunktes versus Placebo um 28% (p=0,047); dabei war insbesondere das Risiko eines neuerlichen Schlaganfalls im Vergleich zur Kontrollgruppe fast halbiert (-47%; p=0,009). Bei Teilnehmern, die ohne Schlaganfall in die Studie eintraten, wurde keine signifikante Reduktion des primären und sekundären Endpunktes sowie des Schlaganfallrisikos registriert (**Abb.3**)³⁷. ▶▶

Die angesichts der kurzen Studiendauer und der Begleitmedikation bemerkenswerte Reduktion der Reinsultraten erklärt sich nach derzeitigem Wissensstand primär nicht durch die antihyperglykämischen Effekte der Glitazontherapie, sondern durch die günstige Beeinflussung der diabetischen Dyslipidämie (insbesondere die Erhöhung des HDL-Cholesterins)^{38,39} und von inflammatorischen Prozessen auf Endothel Ebene⁴⁰, die sich klinisch unter anderem in einer Verlangsamung der Atheroskleroseprogression durch Pioglitazon manifestieren^{41,42}.

Auf der Grundlage der Ergebnisse der *PROactive*-Studie wurde in die ESO-Guidelines (2008) die Empfehlung aufgenommen, Patienten mit nicht insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes nach einem Schlaganfall mit Pioglitazon zu behandeln (Tab. 1)³⁴. In die aktuellen US-amerikanischen Empfehlungen zur Sekundärprävention des Schlaganfalls (2010) haben die Studiendaten ebenfalls Eingang gefunden⁴³.

Zur Bestätigung der *PROactive*-Ergebnisse wurde der *Insulin Resistance Intervention After Stroke Trial (IRIS)*⁴⁴ initiiert, dessen Ergebnisse für 2014 erwartet werden.

Spezifika der antihypertensiven Therapie bei Typ-2-Diabetes

In kontrollierten klinischen Studien ließ sich das Schlaganfallrisiko großer Patientenkollektive durch therapeutische Blutdrucksenkung deutlich (um 30–40%) und nachhaltig reduzieren^{1,2,34,43}. Bei Diabetikern, insbesondere bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, ist Bluthochdruck deutlich prävalenter als bei nichtdiabetischen Vergleichspersonen und potenziert das Risiko für vaskuläre Komplikationen inklusive Schlaganfall in dieser Gruppe^{4-6,45}. Studien wie *UKPDS*⁴⁶, *HOT*⁴⁷, *HOPE*⁴⁸, *SHEP*⁴⁹, *PROGRESS*⁵⁰ und rezent der Blutdruckarm der *ACCORD*-Studie⁵¹ belegen, dass Diabetiker im Hinblick auf das Schlaganfallrisiko zumindest im gleichen Ausmaß von einer hypertensiven Therapie profitieren.

Im Vergleich zu Nichtdiabetikern gelten für Diabetespatienten strengere Zielwerte für die antihypertensive Therapie (<130/80mmHg; <125/75mmHg bei Patienten mit diabetischer Nephropathie)^{2,34,43,52}. Eine Metaanalyse klinischer Studien fand keine klassenspezifischen Vorteile innerhalb der etablierten Antihypertensiva bezüglich der Senkung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Typ-2-Diabetes⁵³. Im Hinblick auf die mikrovaskuläre Risikobeeinflussung sollte die antihypertensive Medikation aber jedenfalls einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensinrezeptorblocker umfassen⁵⁰.

Spezifika der lipidsenkenden Therapie bei Typ-2-Diabetes

Ähnlich wie für die Blutdrucktherapie wurde auch für die lipidsenkende Therapie mit Statinen mehrfach der Nachweis erbracht (z.B. *HPS*⁵⁴, *CARDS*⁵⁵), dass Diabetespatienten ebenso wie Nichtdiabetiker von einer Zielwert-erreichung mit Reduktion vaskulärer Endpunkte profitieren. Auch in Post-hoc-Analysen zur *SPARCL*-Studie, die erstmalig explizit die zerebrovaskulären Effekte einer hochdosierten Statintherapie untersuchte (inkludiert waren Patienten nach Schlaganfall oder transientser ischämischer Attacke, aber ohne koronare Herzkrankheit), war die Reduktion von Schlaganfällen unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus nachweisbar⁵⁶. Nach einer Metaanalyse randomisierter Statinstudien sinkt das Risiko für kardiovaskuläre Endpunkte um ca. 20% mit jeder Absenkung des LDL-Cholesterins um 1mmol/l⁵⁷. Für den Schlaganfall wurde eine Hazard Ratio von 0,79 (0,67–0,93; p=0,0002) im Vergleich zu den Kontrollgruppen errechnet (Abb. 4).

Im Zusammenhang mit der diabetischen Dyslipidämie, die durch erniedrigtes HDL-Cholesterin, hohe Triglyzeride und kleine dichte LDL-Partikel gekennzeichnet ist⁵⁸, kommen Lebensstilmaßnahmen, Fibrat sowie Nikotinsäure als ergänzende therapeutische Maßnahmen in Frage. Die Studienevidenz zur Reduktion vaskulärer Endpunkte ist jedoch

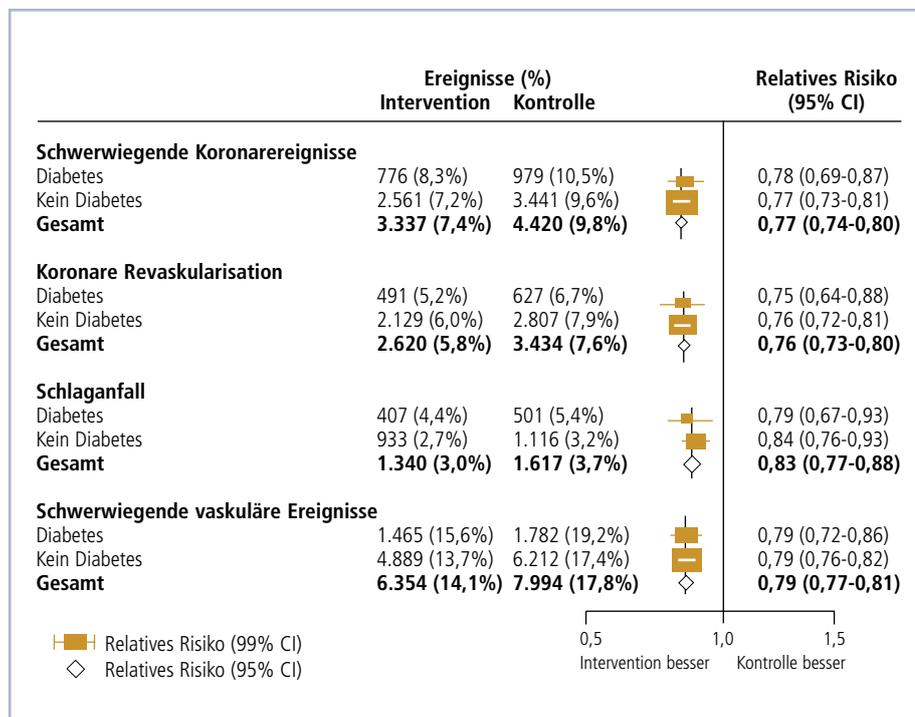


Abb. 4 Proportionaler Effekt einer Absenkung des LDL-Cholesterins um 1mmol/l auf vaskuläre Ereignisse. Metaanalyse randomisierter Statin-Studien mit insgesamt 18.668 Diabetespatienten⁵⁷

inkonsistent, insbesondere liegen keine spezifischen Daten zur Schlaganfallprävention vor¹.

Nach einem gemeinsamen Konsensus-Statement österreichischer Fachgesellschaften, darunter Österreichische Gesellschaft für Schlaganfallforschung und Österreichische Diabetes Gesellschaft (2010), sind Patienten mit Typ-2-Diabetes, Patienten mit Typ-1-Diabetes ab dem 40. Lebensjahr sowie Personen mit zerebrovaskulärer Erkrankung generell als Personen mit hohem Risiko für Gefäßkomplikationen einzustufen; entsprechend sollte bei diesen Patientengruppen für das LDL-Cholesterin ein Zielwert von <100mg/dl, in einigen Konstellationen von <70mg/dl angestrebt werden⁵⁹.

Multifaktorielles Risikomanagement

Die Bedeutung eines umfassenden Risikomanagements für die Vermeidung von kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen unterstreicht die *STENO-2*-Studie, in der 160 Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie (als Indikator für eine generalisierte Gefäßschädigung) randomisiert einer intensivierte Herz-Kreislauf-Intervention (forcierte Kontrolle von Blutzucker, Blutdruck und Lipiden, Therapie mit Acetylsalicylsäure, erweiterte Lebensstilberatung) oder einer Standardtherapie nach üblicher Praxis zugeteilt wurden. Nach durchschnittlich 7,8 Jahren war die Schlaganfallinzidenz in der intensi-

viert behandelten Gruppe um 79% niedriger als in der Kontrollgruppe (relative Risikoreduktion; absolute Risikoreduktion: 10%), der zusammengesetzte makrovaskuläre Endpunkt war um 53% ($p=0,008$) reduziert^{60,61}. Die Reduktion der untersuchten Endpunkte war auch nach Angleichung der Therapieziele in der darauf folgenden Observationsphase der Studie (im Mittel weitere 5,5 Jahre) noch evident: Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren kardiovaskuläre Ereignisse unter intensiverer Therapie um 59% und die kardiovaskuläre Mortalität um 57% reduziert. Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden in der intensiviert behandelten Gruppe 6 Schlaganfälle bei 6 Patienten registriert, in der Kontrollgruppe 30 Schlaganfälle bei 18 Patienten⁶². ◀◀

Fazit für die klinische Praxis

- Schlaganfall ist weltweit die zweithäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für schwere Behinderung im Erwachsenenalter. Bei Diabetespatienten sind (vor allem ischämische) Schlaganfälle um ein Mehrfaches häufiger, sie treten in jüngerem Alter auf, verlaufen schwerer und sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert.
- Bluthochdruck ist der bedeutendste modifizierbare Schlaganfallrisikofaktor. Die antihypertensive Therapie ist eine grundlegende therapeutische Maßnahme in der Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls. Dabei profitieren Diabetespatienten von der Blutdrucksenkung (Therapieziel: <130/80mmHg) zumindest im gleichen Ausmaß wie Nichtdiabetiker. Vor allem im Hinblick auf die mikrovaskuläre Situation sollte die antihypertensive Medikation einen ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker inkludieren.
- Als vaskuläre Hochrisikopatienten profitieren Typ-2-Diabetiker sowie Typ-1-Diabetiker ab dem 40. Lebensjahr von einer Statintherapie mit einem LDL-Cholesterin-Ziel von zumindest <100mg/dl. Der ergänzende Einsatz eines Fibrats oder von Nikotinsäure kann zur Verbesserung der diabetischen Dyslipidämie erwogen werden.
- Die Evidenz zur Prävention von Schlaganfällen durch antidiabetische Therapien ist begrenzt. In der Primärprävention, aber auch bei Diabetespatienten nach Myokardinfarkt scheint der Einsatz von Metformin gegenüber „Insulin-providing therapies“ von Vorteil zu sein. In der Akutsituation nach Schlaganfall ist die therapeutische Intervention bei Blutzuckerwerten von mehr als 180–200mg/dl übliche Praxis. In der Sekundärprävention bei Typ-2-Diabetikern mit hohem vaskulärem Risiko ergab die *PROactive*-Studie eine signifikante Reduktion neuer Schlaganfälle durch Pioglitazon (präspezifizierter sekundärer Endpunkt; der primäre Endpunkt war wie im Gesamtkollektiv der Studie nicht signifikant reduziert).
- Weitere in der Primärprävention und Sekundärprävention des Schlaganfalls etablierte Maßnahmen (Thrombozytenfunktionshemmung und Rehabilitation, etc.) erfordern bei Diabetespatienten grundsätzlich kein spezifisches Vorgehen. Ein möglichst umfassendes Risikofaktormanagement inkludiert die pharmakologische Adressierung von Hypertonie, Hyperglykämie, Dyslipidämie und Hyperkoagibilität mit begleitender Lebensstilintervention (Übergewicht, körperliche Inaktivität, Rauchen etc.).

REFERENZEN:

- 1 Willett J et al., Positionspapier Akutmanagement und Sekundärprävention des Schlaganfalls. *neurologisch* 2009; 3(Suppl)
- 2 Goldstein LB et al., Primary Prevention of Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2006;37:1583-1633
- 3 Kannel WB, McGee DL, Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979;59:8-13
- 4 Folsom AR et al., Prospective Associations of Fasting Insulin, Body Fat Distribution, and Diabetes With Risk of Ischemic Stroke. *Diabetes Care* 1999;22:1077-1083
- 5 O'Donnell MJ et al., Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-123
- 6 Emerging Risk Factors Collaboration, Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375:2215-2222
- 7 Rohr J et al., Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Arch Neurol* 1996;53:603-607
- 8 You RX et al., Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1997;28:1913-1918
- 9 Kissela BM et al., Epidemiology of Ischemic Stroke in Patients With Diabetes. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care* 2005;28:355-359
- 10 Tuomilehto J et al., Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 1996;27:210-215
- 11 Kammergaard LP, Olsen TS, Cardiovascular risk factors and 5-year mortality in the Copenhagen Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:187-193
- 12 Ortega-Casarrubios MA et al., Influence of previous diagnosis of diabetes mellitus in the stroke severity and in-hospital outcome in acute cerebral infarction. *Neurologia* 2007;22:426-433
- 13 Pasquier F et al., Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab* 2006;32:403-414
- 14 Laing SP et al., Mortality From Cerebrovascular Disease in a Cohort of 23 000 Patients With Insulin-Treated Diabetes. *Stroke* 2003;34:418-421
- 15 Ceriello A, Hyperglycaemia and the vessel wall: the pathophysiological aspects on the atherosclerotic burden in patients with diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17(Suppl 1):S15-19
- 16 Grant PJ, Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007;262:157-172
- 17 Forst T et al., Cardiovascular effects of disturbed insulin activity in metabolic syndrome and in type 2 diabetic patients. *Horm Metab Res* 2009; 41:123-131
- 18 Kerman WN et al., Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology* 2002;59:809-815
- 19 Clodi M et al., Antidiabetische Therapie bei Typ-2 Diabetes. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121(Suppl 5):S13-S17
- 20 UKPDS Group, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853
- 21 ADVANCE Collaborative Group, Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *NEJM* 2008;358:2560-2572
- 22 Stratton IM et al., Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412
- 23 Holman RR et al., 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2008;359:1577-1589
- 24 UKPDS Group, Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865
- 25 Lechleitner M et al., Insulintherapie bei Diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121(Suppl 5):S18-S21
- 26 ACCORD Study Group, Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2008;358:2545-2559
- 27 Duckworth W et al., Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *NEJM* 2009;360:129-139
- 28 Kelly TN et al., Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394-403
- 29 Baird TA et al., Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208-2214
- 30 Hyvärinen et al., Hyperglycemia and incidence of ischemic and hemorrhagic stroke-comparison between fasting and 2-hour glucose criteria. *Stroke* 2009;40:1633-1637
- 31 Mazighi et al., Glucose level and brain infarction: a prospective case-control study and prospective study. *Int J Stroke* 2009;4:346-351
- 32 Gray CS et al., Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GiST-UK). *Lancet Neurol* 6:397, 2007
- 33 Dziedzic T, The impact of postadmission glycemia on stroke outcome: Glucose normalisation is associated with better survival. *Atherosclerosis* 2010;211:584-588
- 34 Ringleb P et al., Leitlinien zum Management von Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA 2008 der Europäischen Schlaganfall Organisation (ESO). http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_German.pdf (Version: 16.03.2008)
- 35 Mellbin LG et al., The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2008;29:166-176
- 36 Dormandy JA et al., Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289
- 37 Wilcox R et al., Effects of Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes With or Without Previous Stroke. Results From PROactive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38:865-873
- 38 Goldberg RB et al., A Comparison of Lipid and Glycemic Effects of Pioglitazone and Rosiglitazone in Patients With Type 2 Diabetes and Dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;28:1547-1554
- 39 Deeg MA et al., Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2007;30:2458-2464
- 40 Schemthaner G, Pleiotropic effects of thiazolidinediones on traditional and non-traditional atherosclerotic risk factors. *Int J Clin Pract* 2009;63:912-929
- 41 Mazzone T et al., Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2572-2581
- 42 Nissen SE et al., Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1561-1573
- 43 Furie KL et al., Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227-276
- 44 <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00091949> (abgefragt im Dezember 2010)
- 45 Adler AI et al., Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-419
- 46 UKPDS Group, Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-713
- 47 Hansson L et al., Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762
- 48 HOPE Study Investigators, Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259
- 49 Curb JD et al., Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996;276:1886-1892
- 50 Berthet K et al., Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS Trial. *Blood Press* 2004;13:7-13
- 51 ACCORD Study Group, Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *NEJM* 2010;362:1575-1585
- 52 Schernthaner G et al., Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121(Suppl 5):S22-S24
- 53 Turnbull F et al., Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-1419
- 54 Collins R et al., MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016
- 55 Colhoun HM et al., Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696
- 56 Amarencu P et al., Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke* 2009;40:1405-1409
- 57 Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125
- 58 Drexel H et al., Factors predicting cardiovascular events in statin-treated diabetic and non-diabetic patients with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;208:484-489
- 59 Toplak H et al., Österreichischer Lipidkonsensus 2010. Management von Fettstoffwechselstörungen zur Prävention vaskulärer Komplikationen. Gemeinsames Konsensus-Statement von acht österreichischen Fachgesellschaften. <http://www.medmedia.at>
- 60 Gaede P et al., Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *NEJM* 2003;348:383-393
- 61 Gaede P, Pedersen O, Intensive Integrated Therapy of Type 2 Diabetes. Implications for Long-Term Prognosis. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 3):S39-S47
- 62 Gaede P et al., Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2008;358:580-591
- 63 American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes - 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-S61
- 64 Roden M, Diabetes mellitus - Definition, Klassifikation und Diagnose. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121(Suppl 5):S5-S7

FACHKURZINFORMATION: ACTOS® 15 mg-Tabletten / ACTOS® 30 mg-Tabletten / ACTOS® 45 mg-Tabletten

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 15 mg, 30 mg oder 45 mg Pioglitazon als Hydrochlorid. **Sonstige Bestandteile:** Carmellose-Calcium, Hyprolose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat.

Anwendungsbereiche: Pioglitazon ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus: als **Monotherapie:** bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist; als **orale Zweifach-Kombinationstherapie** zusammen mit - Metformin bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist; - einem Sulfonylharnstoff nur bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist, und deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist; als **orale Dreifach-Kombinationstherapie** zusammen mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen. Pioglitazon ist auch angezeigt für die Kombination mit Insulin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, deren Blutzucker mit Insulin unzureichend eingestellt und bei denen Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. **Gegenanzeigen:** Pioglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I bis IV); eingeschränkter Leberfunktion; diabetische Ketoazidose. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** orale blutzuckersenkende Arzneimittel, Thiazolidindione; ATC-Code: A10BG03. **Abgabe:** Rp, apothekenpflichtig. **Packungsgröße:** 28 Stück. **Stand der Information:** August 2010. **Zulassungsinhaber:** Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, London, UK. Für weitere Informationen: Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 33-35, Tel. 01/524 40 64, Fax: 01/524 40 66. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sowie zur Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**