



Sport und Prävention: Auf die Dosis kommt es an!

Regelmäßige sportliche Betätigung wird von vielen Fachgesellschaften zur Prävention der koronaren Herzkrankheit empfohlen. Aber der Nutzen steht anscheinend im direkten Zusammenhang mit der Dosis. Wie eine kürzlich in „Circulation“ veröffentlichte Studie vermuten lässt, ist ein präventiver Effekt bei einem Marathonlauf unter Wettkampfbedingungen nicht zu erwarten. Im Gegenteil: Verschiedene Parameter deuten auf schädigende Einflüsse hin.

Uwe Nixdorff

Die Evidenzen für die prognostisch günstigen Effekte eines regelmäßigen Lauftrainings berechtigen die kardiologische Empfehlung in der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention der koronaren Herzkrankheit. Dies wird von den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, in ähnlicher Form auch von anderen Fachgesellschaften wie dem American College of Cardiology, der American Heart Association und der European Society of Cardiology vorgegeben. Ein (leider nur geringer) Teil der gesunden und kranken Bevölkerung „bewegt“ sich demgemäß mehr oder weniger regelmäßig.

Aus dem früheren Wald- oder Dauerlauf (Trimm-Dich-Bewegung), dem Jogging und Walking hat sich bei immer mehr der „Bewegten“ das Laufen auf längere Distanzen ausgedehnt. In den vergangenen Jahren erfreut sich der (Stadt-) Marathon immer größerer Beliebtheit und hat sich zu größeren „Volksbewegungen“ entwickelt, bei denen oft Zehntausende medienwirksam durch die nationalen und internationalen, verkehrsberuhigten Metropolen laufen. Neben der Befriedigung eines körperlichen Ehrgeizes besteht die Genugtuung, etwas für Gesundheit und Fitness getan zu haben.

Durch eine kürzlich in „Circulation“ publizierte Arbeit aus dem Massachusetts General Hospital aus Harvard (1) wurde diese Annahme erschüttert. Die Autoren wiesen in dieser Arbeit zum ersten Mal nach, dass sich bei Amateur-Marathonläufern eine linksventrikuläre (LV) diastolische Funktionsstörung und Rechts-herzbelastung in Korrelation mit erhöhten kardialen Troponin T (cTNT)- und N-terminales pro-brain natriuretische Peptid (NT-proBNP)-Serumspiegeln einstellt, was mit einer induzierten Myokardschä-

digung interpretiert wird. Erinnerungen werden wachgerufen, dass ja der erste Marathon, nämlich der Grieche Pheidippides, im Jahre 490 v. Chr. nach laufender Zurücklegung der Strecke von Marathon nach Athen (ca. 40 km)

zwecks Mitteilung einer wichtigen militärischen Information tot zusammen gebrochen sein soll. Auch erinnert man sich an das „ironische“ Schicksal von Jim Fixx, dem Erfinder des Stadtmarathons, der mit 56 Jahren während des Laufens eines Marathons einem akuten Myokardinfarkt erlegen war.

Ist Marathon ein kardiovaskuläres Risiko? Sollte man in der Verantwortung als Kardiologe und/oder Sportmediziner von exzessiven Laufleistungen wie dem Marathon eher abraten? Es lohnt sich ein genauerer Blick in die Arbeit aus Harvard (1). In dieser Studie wurden 60 Amateurläufer aus dem Boston-Marathon der Jahre 2004 und 2005 eingeschlossen, bei denen nach verschiedenen nicht-invasiven Kriterien eine koronare Herzkrankheit weitestgehend ausgeschlossen war. Die Läufer wurden vor und kurz nach dem Marathon echokardiografiert, wobei in der konventionellen zweidimensionalen Anlotung die LV- und rechtsventrikuläre (RV), systolische Funktion und mittels transmitem Doppler und Gewebedoppler die diastolische LV-Funktion untersucht wurde. Weiterhin wurde zur genaueren Analyse der RV-Funktion Strain und Strain-Rate verwendet. Zeitgleich wurden kardiale Biomarker im Serum bestimmt, nämlich cTNT und NT-proBNP.

Unmittelbar nach dem Marathon war im Vergleich zur Situation vor dem Marathon die diastolische Füllung gestört, der pulmonalarterielle Druck (PAP) erhöht, die RV-Dimensionen vergrößert und die RV-Funktion verschlechtert. Gleichzeitig erhöhte sich das ursprünglich nicht messbare cTNT bei mehr als 60 Prozent der Teilnehmer über die 99-

prozentige Percentile des Normalwertes ($> 0,03$ ng/ml), während bei 40 Prozent der Cutt-off-Bereichs der akuten Myokardnekrose ($0,03$ ng/ml) lag. NT-proBNP stieg von 63 pg/ml auf 131 pg/ml ($p < 0,001$). Echokardiografie- und Biomarker-Parameter korrelierten: Der Korrelationskoeffizient zwischen diastolischer LV-Dysfunktion, erhöhtem PAP als auch RV-Dysfunktion (RV-Strain im mittleren Segment) und erhöhten Biomarkern war $r = -0,70$ ($p < 0,001$) und zwischen Biomarkern und Training-Laufstrecke $r = -0,71$ ($p < 0,001$). Verglichen mit dem Athleten-Training mit mehr als 45 Meilen pro Woche zeigten die Athleten mit höchstens 35 Meilen pro Woche einen höheren PAP, schlechtere RV-Funktion (Strain), größere Myokardverletzung (cTNT) und Stressbelastung (NT-proBNP). Aus diesen Zusammenhängen zogen die Autoren den Schluss, dass Hinweise für einen induzierten Myokardschaden entstehen, der besonders die weniger gut Trainierten betraf.

Zur Frage nach den (patho-)physiologischen Hintergründen muss zunächst der signifikante Befund der Entwicklung einer pulmonalarteriellen Hypertonie mit RV-Belastung konstatiert werden, der am ehesten auf die ebenfalls festgestellte, sich entwickelte diastolische LV-Dysfunktion

zurückgeführt werden muss. Diese wiederum könnte durch die Ausdauerstressbelastung bedingt sein, die sich auch im erhöhten NT-proBNP-Spiegel wiederfindet.

Die entscheidende Frage ist aber, ob eine Myokardschädigung ursächlich sein kann. Seitens des erhöhten cTNT liegen für den Nachweis erhöhter myokardialer Marker und ausgeprägter sportlicher Aktivität bereits einige Arbeiten vor. Das Neue der Harvard-Arbeit ist die zum ersten Mal gefundene, überzeugende Korrelation von RV-Belastung und cTNT, die die Ursächlichkeit einer Myokardschädigung in der Tat nahe legt. Allerdings muss mit Vorsicht bedacht werden, dass eine statistische Korre-

akuten Koronarsyndroms/Myokardinfarktes ist das erhöhte cTNT Ausdruck einer Myokardnekrose, was im nicht-ischämischen Fall auch für die Myokarditiden gilt. Ob dies auch eine nicht-nekrotische, reversible „cardiac fatigue“ (2) sein kann, ist derzeit Inhalt des Disputs. Es wurden „physiologische“, reversible myozytäre Membran-Leckagen diskutiert. In diesem Zusammenhang wurde in jüngster Zeit der prinzipielle Beleg eines realen Myokardschadens durch Troponine in Frage gestellt. Zytosolische Troponine können in einem Kontinuum von reversibler und irreversibler Freisetzung möglicherweise das Ausmaß einer Verletzung nicht festlegen.

Scharhag et al. (2) konnten zwar mit den erhöhten kardialen Biomarkern keine Auffälligkeiten in der Magnetresonanztomografie finden, allerdings liegt die räumliche Auflösung der Methode nur oberhalb einer Infarktmasse von zwei Gramm. Die neuen Daten der Harvard-Arbeit, die zum ersten Mal die konkordanten Rechts-herzbelastungszeichen feststellt, scheinen mit solchen Erklärungsversuchen ebenfalls nicht erklärt. Vor einer abschließenden Beurteilung zur Frage der Myokardschädigung durch exzessiven Ausdauersport müssen experimentelle Studien gefordert werden, bei denen die jetzt klinisch gefundene Korrelation von



An einem Marathonlauf unter Wettkampfbedingungen sollten nur Läufer teilnehmen, die ausreichend trainiert sind. Ansonsten muss damit gerechnet werden, dass die Herzgesundheit leidet.

Rechtsherzbelastung und myokardialen Biomarkern durch histologische Befunde auf eine ursächliche Beziehung geprüft werden kann. Derzeit scheint die Marathon-Aktivität aus präventivkardiologischer Sicht nicht empfehlenswert zu sein (wie dies auch in keiner der Leitlinien der o.g. kardiologischen Fachgesellschaften statuiert wird). Darüber hinausgehend erscheint es sinnvoll, vor wenig oder unzureichend vorbereiteten Marathonsport zu warnen. Sowohl die Auto-

ren aus Harvard (1), als auch Thompson, Apple und Wu im Editorial desselben Circulation-Hefts (3) fordern auf der Grundlage der derzeitigen Befunde zumindest eine ausreichende Trainingsvorbereitung.

Abschließend sei auf die sicheren kardioprotektiven Effekte eines regelmäßigen Ausdauersports hingewiesen. Es liegt umfangreiches Datenmaterial vor, dass das Maß solcher Sportaktivität auf einen Verbrauch von etwa 3500

Kilokalorien pro Woche definiert wird, was das kardiovaskuläre Risiko um zirka 50 Prozent reduziert. Hierzu reicht als Richtwert der Leitlinien ein Training von 30 bis 45 Minuten pro Tag an mindestens fünf Tagen pro Woche aus. Die Art der sportlichen Betätigung kann von der individuellen Präferenz abhängig gemacht werden, solange typische Ausdauersportarten wie zum Beispiel Jogging, Schwimmen oder Fahrradfahren unterhalb der anaeroben Schwelle ge-

wählt werden. Ein Exzessivlauf über 42 Kilometer am Stück, gemäß des Ehrgeizes der Marathoni oft oberhalb der anaeroben Schwelle, ist hierbei nicht eingeschlossen.

Literatur

1. Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu T-T, Yoerger DM, Jassal DS, Lewandrowski KB, Siegel AJ, Marshall JE, Douglas PS, Lawlor D, Picard MH, Wood MJ. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston Marathon. *Circulation* 2006; 114: 2325–33

2. Scharhag J, Urhausen A, Schneider G, Herrmann M, Schumacher K, Haschke M, Krieg A, Meyer T, Herrmann W, Kindermann W. Reproducibility and clinical significance of exercise-induced increases in cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in endurance athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 388–97

3. Thompson PD, Apple FS, Wu A. Marathon's Heart? *Circulation* 2006; 114: 2306–08.

PD Dr. Uwe Nixdorff
European Prevention Center
Campus-Fichtenhain 42
47807 Krefeld
E-Mail:
uwe.nixdorff@t-online.de

NEU!

competact

Die erste Fixkombination von **actos**® und **Metformin** ist da.

Innovator und Klassiker in einer Tablette fix kombiniert.

competact® 15/850 mg

Nur 2 x täglich eine Tablette

=

die Power von **30 mg actos**® + **Metformin**
zu gleichen Tagestherapiekosten wie
actos® 30 mg.

In **competact**® steckt die Kompetenz von **actos**®, dem PROactive-Glitazon.

competact
pioglitazone HCl + metformin HCl

competact® 15 mg/850 mg Filmtabletten. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksame Bestandteile: Eine Tablette **competact**® 15 mg/850 mg enthält 15 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid) und 850 mg Metforminhydrochlorid. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Povidon (K30), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hypromellose, Macrogol (800), Talkum, Titandioxid. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus bei Patienten, insbesondere Übergewichtigen Patienten, die unter einer oralen Monotherapie mit Metformin trotz der maximal verträglichen Dosen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile; Herzinsuffizienz oder Herzschwäche (NYHA Klassen I bis IV); akute oder chronische Erkrankungen, die eine Gewebephypoxie verursachen können, wie Herz- oder respiratorische Insuffizienz, kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, Schock; Leberfunktionsstörungen; akute Alkoholintoxikation, Alkoholisimus; diabetische Ketoazidose oder diabetisches Präkoma; Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min); akute Zustände mit dem Risiko einer Veränderung der Nierenfunktion wie: Dehydratation, schwere Infektionen, Schock; intravasculäre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel, Schwangerschaft, Stillzeit. Kombination mit Insulin. **Nebenwirkungen:** Pioglitazon in Kombination mit Metformin: Häufig: Anämie, Sehstörungen, Gewichtszunahme, Arthralgie, Kopfschmerzen, Hämaturie, erektile Dysfunktion, Ödeme. Gelegentlich: Flatulenz, Pioglitazon Monotherapie: Häufig: Infektionen der oberen Atemwege, Hypästhesie. Gelegentlich: Sinusitis, Schlaflosigkeit. Selten: erhöhte Leberenzymwerte und hepatozelluläre Dysfunktion (ohne nachgewiesenen Kausalzusammenhang). Kann eine Flüssigkeitsretention mit Auftreten oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz hervorrufen. Nach Markteinführung Berichte über Auftreten oder Verschlechterung eines diabetischen Makulaödems mit Verminderung der Sehschärfe unter Behandlung mit Thiazolidindionen, einschließlich Pioglitazon, Kausalzusammenhang unklar. Metformin Monotherapie: Sehr häufig: gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Oberbauchbeschwerden, Appetitverlust (meistens zu Beginn der Therapie). Häufig: Geschmacksstörungen. Sehr selten: Abnahme der Vitamin B12-Resorption mit Senkung der Vitamin B12-Serumspiegel, Laktatazidose, Hautreaktionen wie Erythem, Juckreiz, Urtikaria. In Einzelfällen: Leberwertveränderungen oder Hepatitis, die nach Absetzen von Metformin abklingt. **Vorsichtsmaßnahmen:** Keine klinischen Erfahrungen mit Pioglitazon in einer Dreifachkombination mit anderen oralen Antidiabetika; aufgrund einer Kumulation von Metformin kann, primär bei diabetischen Patienten mit signifikanter Niereninsuffizienz, eine Laktatazidose auftreten, bei Verdacht Arzneimittel absetzen und umgehende stationäre Behandlung; Empfehlung der regelmäßigen Kontrolle des Serum-Kreatininspiegels, der Leberenzymwerte und des Gewichtes; bei Verschlechterung der Herzfunktion Arzneimittel absetzen; gleichzeitige Gabe nicht-steroidaler Antiphlogistika kann das Risiko eines Ödems erhöhen; geringfügige Reduktion der mittleren Hämoglobinwerte und des Hämatokrits als Folge einer Hämodilution möglich; die Therapie sollte 48 Stunden vor einem elektiven Eingriff unter Vollnarkose abgesetzt und in der Regel frühestens 48 Stunden postoperativ wieder fortgesetzt werden; vor oder zum Zeitpunkt einer intravasculären Gabe jodhaltiger Kontrastmittel für radiologische Untersuchungen sollte die Therapie abgesetzt und erst 48 Stunden danach, nach erneuter Überprüfung der Nierenfunktion, fortgesetzt werden; bei polyzystischem Ovarialsyndrom Möglichkeit einer Schwangerschaft infolge der verbesserten Insulinwirkung. Nicht empfohlen bei Patienten unter 18 Jahren. Weitere Hinweise siehe Fachinformation. **Dosierung:** eine Tablette **competact**® 15 mg/850 mg zweimal täglich. Die Einnahme von **competact**® mit oder unmittelbar nach der Mahlzeit kann die mit Metformin verbundenen gastro-intestinalen Symptome reduzieren. **Darreichungsform:** 98 Filmtabletten (Nz), 28 Filmtabletten (AP). **Verschreibungspflichtig.** Stand: Juli 2006

actos® 45 mg / **actos**® 30 mg / **actos**® 15 mg Tabletten **Wirkstoff:** Pioglitazonhydrochlorid. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 Tablette **actos**® 45 mg / **actos**® 30 mg / **actos**® 15 mg enthält 45 mg/30 mg/15 mg Pioglitazon als Hydrochlorid. Sonstige Bestandteile: Carmellose-Calcium, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Behandl. des Typ 2 Diabetes mellitus. Monother.: b. Pat. (insbes. Übergewichtigen Pat.), die durch Diät u. Bewegung unzureichend eingestellt sind u. für die Metformin wegen Gegenanzeigen od. Unverträglichkeit ungeeignet ist. Orale Zweifach-Kombinationsther.: zus. m. Metformin: b. Pat. (insbes. Übergewichtigen Pat.), deren Blutzucker trotz einer Monother. m. max. verträgl. Dosen v. Metformin unzureichend eingestellt ist; zus. m. einem Sulfonylharnstoff: nur bei Pat. m. Metformin-Unverträglichkeit od. Pat. bei denen Metformin kontraind. ist, u. deren Blutzucker trotz einer Monother. m. max. verträgl. Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist. Orale Dreifach-Kombinationsther.: zus. m. Metformin u. einem Sulfonylharnstoff b. Pat. (insbes. Übergewichtigen Pat.), die trotz einer oralen Zweifach-Kombinationsther. keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen. **Gegenanzeigen:** Pat. mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Pioglitazon od. einem der sonstigen Bestandteile, mit Herzinsuff. od. Herzinsuff. in der Anamnese (NYHA I bis IV), mit eingeschränkter Leberfunktion, Komb. m. Insulin, Schwangerschaft u. Stillzeit. **Nebenwirkungen:** Die Inzidenzen sind definiert als: Sehr häufig > 10%; häufig 1–10%; gelegentlich 0,1–1%; selten 0,01–0,1%; sehr selten < 0,01%; Einzelfälle: unbekannt (Inzidenz aus vorliegenden Daten nicht abschätzbar). Monotherapie: häufig Sehstör., Infekt. d. oberen Atemwege, Gewichtszunahme, Hypästhesie; gelegentl. Sinusitis, Schlaflosigkeit. Komb. m. Metformin: häufig Anämie, Gewichtszunahme, Kopfschmerz, Sehstör., Gelenkschmerzen, Hämaturie, erektile Dysfunkt.; gelegentl. Flatulenz. Komb. m. einem Sulfonylharnstoff: häufig Gewichtszunahme, Benommenheit, Flatulenz; gelegentl. Glykosurie, Hypoglykämie, erhöhte Lactatdehydrogenasewerte, Appetitsteigerung, Kopfschmerz, Schwindel, Sehstör., Schwitzen, Proteinurie, Müdigkeit. Komb. m. Metformin u. einem Sulfonylharnstoff: sehr häufig Hypoglykämie; häufig Gewichtszunahme, Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut, Arthralgie. Nach Markteinführung: Makulaödem (Einzelfälle; Inzidenz aus vorliegenden Daten nicht abschätzbar, Kausalzusammenhang unklar). Sonstige: Häufig Ödeme, selten Fälle erhöhter Leberenzymwerte u. hepatozellul. Dysfunkt. (ohne nachgewiesenen Kausalzusammenhang). Häufigk. ALT-Anstieg m. Placebo vergleichbar, selten Herzinsuff. **Vorsichtsmaßnahmen:** Kann eine Flüssigkeitsretention m. Auftreten od. Verschlechterung einer Herzinsuff. hervorrufen; b. Pat., die gefährdet sind, eine Herzinsuff. zu entw. Behandl. m. d. niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen u. diese stufenweise erhöhen; Beobachtung d. Pat. (bes. jene m. red. kard. Reserve) auf Anzeichen u. Symptome einer Herzinsuff., Gewichtszunahme od. Ödeme. Gleichzeitig. Gabe nicht-steroidaler Antiphlog. kann das Risiko eines Ödems erhöhen; aufgrund seltener Berichte n. Markteinführ. über eine hepatozellul. Dysfunkt.: Empfehlung zur regelmäßigen Kontr. d. Leberenzyme; engmaschige Kontr. des Gewichtes; geringfügige Red. d. mittleren Hämoglobinwerte u. des Hämatokrits als Folge einer Hämodilution mögl.; b. Zweifach- od. Dreifach-Komb. m. Sulfonylharnstoff: Risiko einer dosisabh. Hypoglykämie (Red. d. Sulfonylharnstoffdos. kann erforderlich sein); nach Markteinführung Berichte über Auftreten od. Verschlechterung eines diabet. Makulaödems m. einer Vermind. d. Sehschärfe (geeignete ophthalmolog. Abklärung, wenn Pat. über Stör. d. Sehschärfe berichten); bei polyzystischem Ovarialsyndrom (Möglichkeit einer Schwangerschaft infolge der verbesserten Insulinwirkung); Vorsicht b. gleichzeit. Anw. v. Cytocrom P450 2C8-Inhibitoren (z.B. Gemfibrozil) od. -Induktoren (z.B. Rifampicin); engmaschige Kontr. d. Blutzuckereinstellung, ggf. Anpass. d. Pioglitazondos. od. Änd. d. Diabetesbehandl. Nicht anwenden b. Pat. mit eingeschr. Leberfunkt., Dialysepat. Nicht empfohlen b. Pat. unter 18 Jahren. Enth. Lactose-Monohydrat u. sollte deshalb nicht v. Pat. m. seltener heredit. Galactose-Intol., Lactasemangel od. Glucose-Galactose-Malabsorpt. eingenommen werden. Wechselseit. sowie weitere Hinweise: siehe Fachinformation. **Dosierung:** Beginn d. Behandl. m. Pioglitazon: einmal täglich 15 mg od. 30 mg. Stufenweise Erhöhung d. Dos. auf bis zu 45 mg einmal tägl. mögl. Bei Komb. m. Metformin od. einem Sulfonylharnstoff kann die bisherige Dos. v. Metformin bzw. die des Sulfonylharnstoffs mit Beginn der Pioglitazonbehandl. beibehalten werden. **Darreichungsform:** 28 Tabl. 45 mg / 30 mg / 15 mg (Nz), 98 Tabl. 45 mg / 30 mg / 15 mg (Nz), 50 Tabl. 45 mg / 30 mg / 15 mg (AP). **Verschreibungspflichtig.** **EU-Zulassungsinhaber:** Takeda Global R&D Centre Ltd., London, Vereinigtes Königreich **Kontaktadresse des pharmazeutischen Unternehmers in Deutschland:** Takeda Pharma GmbH, Viktoriaallee 3–5, 52066 Aachen. Weitere Informationen erhalten Sie im Internet unter: www.takeda.de **Stand: Oktober 2006** Takeda Pharma