

# Körperliches Training, Fraktur und Knochendichte

## Finale Ergebnisse der Erlanger Fitness und Osteoporose-Präventions-Studie (EFOPS)

W. Kemmler<sup>1</sup>; M. Bebenek<sup>1</sup>; M. Kohl<sup>2</sup>; S. von Stengel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Medizinische Physik, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg; <sup>2</sup>Department of Medical and Life Sciences, Universität Furtwangen

### Schlüsselwörter

Körperliches Training, Fraktur, Knochendichte, Menopause, Osteopenie

### Zusammenfassung

**Studienziel:** Ziel der Untersuchung war es, den Einfluss eines langjährigen körperlichen Trainings auf die Inzidenz klinischer Frakturen zu erfassen.

**Material und Methoden:** 137 früh-postmenopausale Frauen mit Osteopenie wurden 1998 in die EFOPS-Studie eingeschlossen. 86 Personen wählten den durchgängig überwachten Trainingsarm der Studie (TG), 51 traten der Kontrollgruppe (KG) bei. Primärer Endpunkt waren Frakturrate und -risiko von niedrigtraumatischen klinischen Frakturen, sekundärer Endpunkt die Knochendichte.

**Ergebnisse:** 105 Teilnehmer mit ca. 1650 Teilnehmerjahren wurden in die 16-Jahres-Messung eingeschlossen. Frakturrisiko (Relatives Risiko: 0,51; 95%-Konfidenzintervall: 0,23–0,97) und -rate (0,42; 0,20–0,86) lagen in der Trainingsgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen sank die Knochendichte an Lendenwirbelsäule (TG:  $-1,5 \pm 5,0\%$  vs. KG:  $5,8 \pm 6,4\%$ ) und Schenkelhals (TG:  $-6,5 \pm 4,6\%$  vs. KG:  $9,6 \pm 5,0\%$ ) signifikant ab, die Reduktion der KG lag jedoch für beide Regionen signifikant ( $p \leq 0,001$ ) höher.

**Fazit:** Die vorliegende Untersuchung bestätigt mit ausreichender statistischer Power den frakturpräventiven Effekt eines langjährigen körperlichen Trainings bei motivierten, postmenopausalen Frauen mit einem bewusst sportlich aktiven Lebensstil.

### Keywords

Physical activity, exercise, fracture, bone mineral density, menopause, osteopenia

### Summary

**Aim of the study:** Fragility and osteoporosis related fractures are an increasingly prominent health problem in our aging society. Physical exercising positively affects bone strength and fall rate and may therefore be an efficient option for actively preventing fracture on an autonomous basis at an advanced age. However, due to low statistical power no present study clearly determines the anti-fracture efficacy of exercise. Thus, the primary aim of this study was to evaluate the effect of exercise on clinical "overall" low-trauma fracture incidence in postmenopausal females.

**Material and methods:** 137 early postmenopausal, osteopenic women living in the area of Erlangen-Nuremberg (Germany) were included in the Erlanger Fitness and Osteoporosis

Prevention-study (EFOPS) in 1998. 86 subjects joined the exercise group (EG) and performed a sophisticated consistently supervised exercise training over 16 years, 51 subjects joined the non-training control group (CG) that was requested to maintain their physical activity level and lifestyle. Primary study-endpoint was low-trauma fracture rate and -risk, secondary study-endpoints were BMD at lumbar spine and femoral neck assessed by Dual-Energy X-Ray-Absorptiometry.

**Results:** After 16 years of intervention, 105 subjects representing  $\approx 1650$  patient-years were included in the analysis. The groups significantly differed for "overall" clinical fracture number (rate ratio: 0.47; 95%-Confidence Interval [CI]: 0.24–0.92) and low-trauma overall clinical fracture number (rate ratio: 0.42; 95%-CI: 0.20–0.86) in favour of the exercise group. Bone Mineral Density at the lumbar spine (Mean  $\pm$  SD: EG:  $-1.5 \pm 5.0\%$  vs. CG:  $5.8 \pm 6.4\%$ ) and femoral neck (EG:  $-6.5 \pm 4.6\%$  vs. CG:  $9.6 \pm 5.0\%$ ) significantly decreased in both groups, however, the reduction was significantly more pronounced in the CG ( $p \leq 0.001$ ).

**Conclusion:** Generally, this study evidenced the high anti-fracture efficiency of sophisticated multi-purpose exercise programs. With respect to the dimension of fracture reduction, this study averages in the range of potent pharmaceutical interventions. So far, we conclude that for subjects willing and able to exercise frequently, lifelong exercise may be the best choice for autonomous fracture prevention. However, due to the non-randomized study design ultimate evidence to conclude this issue has still to be provided.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Wolfgang Kemmler  
Osteoporose-Forschungszentrum  
Institut für Medizinische Physik  
Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg  
Henkestrasse 91, 91052 Erlangen  
Tel.: 091 31/85 23 999, Fax: 091 31/85 22 824  
E-Mail: wolfgang.kemmler@imp.uni-erlangen.de

### Physical exercise, fractures and bone mineral density

Final results of the Erlanger-Fitness and Osteoporosis Prevention Study (EFOPS)

Osteologie 2015; 24: 175–182

eingereicht: 5. Februar 2015

angenommen nach Revision: 16. April 2015

## Einleitung

Frakturen sind ein zentrales Problem in unserer zunehmend überalterten Gesellschaft (1). Nichtpharmakologische Strategien wie Vitamin-D-/Kalzium-Supplementierung, Vibrationstraining oder Sport nehmen aufgrund ihrer individuellen und unabhängigen Applikabilität einen hohen Stellenwert innerhalb der autonomen Frakturprophylaxe des älteren Menschen ein. Insbesondere „körperliches Training“ gilt als kostengünstiges „Mehrzwecktherapeutikum“ (2), das bei entsprechender trainingsmethodischer Ausrichtung einen signifikant positiven Einfluss auf alle Determinanten der Fraktur zeigen kann (3). Die-

se Möglichkeit, Knochenfestigkeit, Sturzhäufigkeit und Sturzimpact positiv beeinflussen zu können, sollte insbesondere beim älteren Menschen mit hoher Sturzneigung und ossären Frakturrisikofaktoren einen signifikanten Effekt auf die Frakturinzidenz zeigen.

Leider ist anzumerken, dass ein positiver Effekt körperlichen Trainings auf die zentrale osteoporotische Zielgröße „Fraktur“ derzeit nicht mit dem nötigen hohen Evidenzgrad gesichert ist (3). So berichtet eine Metaanalyse (4, 5) zwar eine signifikante Reduktion von „Overall“-Frakturen (RR: 0,49; 95%-KI 0,31–0,76), die Qualität der eingeschlossenen Interventionsstudien ist jedoch überwiegend als niedrig-mode-

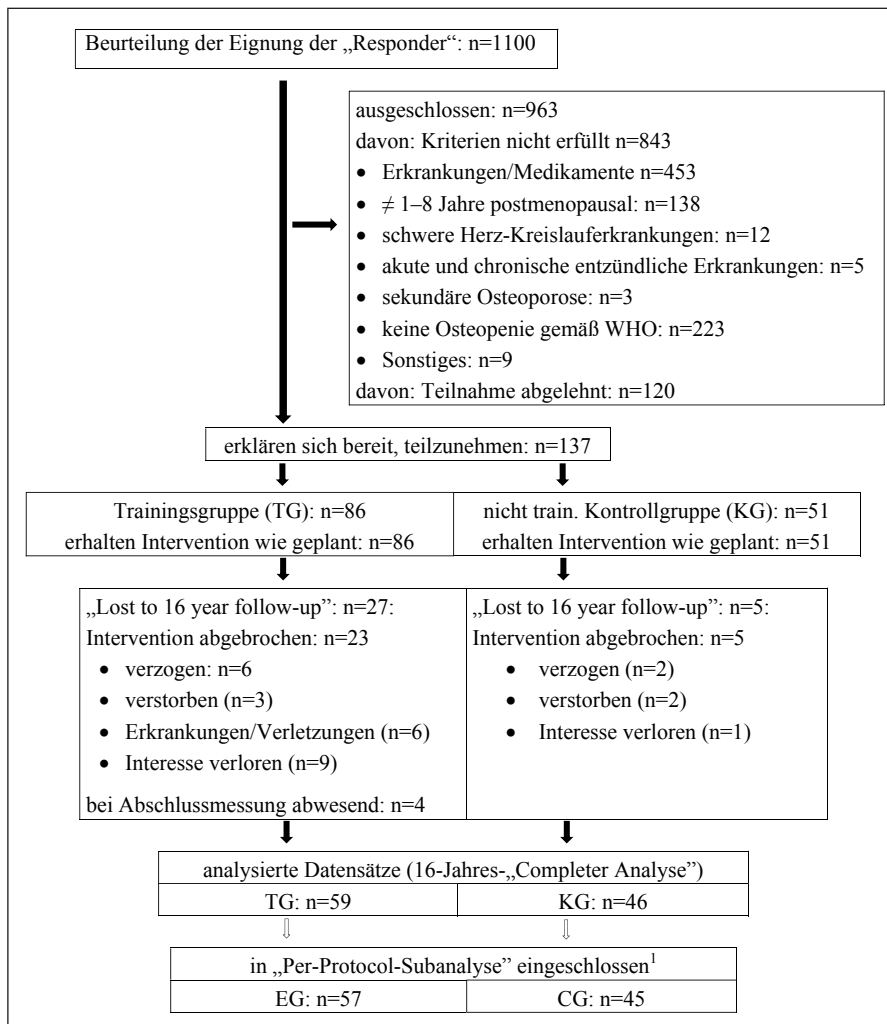
rat anzusetzen. Neben schlicht ungeeigneten Interventionsstrategien und Trainingsinhalten torpediert zudem eine systematische Verzerrung durch bevorzugte Publikation positiver Frakturergebnisse das Ergebnis der (Meta-)Analyse. Dieser „Publication Bias“ ist der Problematik hoher Stichproben zur Absicherung signifikanter Effekte auf die Fraktur („Power“) geschuldet (6). So werden „klinische Frakturen“ aufgrund geringer Erfolgsaussichten äußerst selten als primäre Studienendpunkte definiert und somit verbindlich angegeben. Tatsächlich stellt die Generierung einer hohen statistischen Power, besonders unter Berücksichtigung der im Vergleich zu pharmakologischen Studien wesentlich aufwendigeren Intervention, die Herausforderung für die chronisch unterfinanzierten „Exercise-Studies“ dar.

Ziel der Erlanger Fitness und Osteoporose-Präventions-Studie (EFOPS), einer langfristig angelegten Trainingsstudie mit einem Risikokollektiv postmenopausaler Frauen, war es somit, den Einfluss eines körperlichen Trainings auf den primären Studienendpunkt „klinische, niedrig traumatische Gesamtfaktur“ (Overall-Fraktur) mit ausreichender statistischer Power zu evaluieren.

Unsere primäre Hypothese war, dass ein körperliches Training zu einer signifikanten Reduktion von Frakturrate und -risiko im Vergleich zu einer nicht trainierenden Kontrollgruppe führt. Unsere sekundäre Hypothese war, dass sich die Knochendichte an Lendenwirbelsäule und Schenkelhals in der Trainings- verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant günstiger entwickelt.

## Material und Methoden

Die Erlanger Fitness Osteoporose Präventions-Studie (EFOPS) ist eine kontrollierte Untersuchung mit früh-postmenopausalen Frauen mit Osteopenie. Die Studie wurde 1998 begonnen, die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf die finale 16-Jahres-„Follow up“-Messung Ende 2014. Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (Ethik-Anträge 905, 4209; 4914 B) und vom Bundesamt für Strahlenschutz (S9108–202/97/1) geneh-



**Abb. 1** Flussdiagramm der Erlanger Fitness und Osteoporose-Präventions-Studie; <sup>1</sup>die Per-Protokoll-Subanalyse wurde nur für den Studienendpunkt „Knochendichte“ durchgeführt.

**Fig. 1** Flow chart of the “Erlanger Fitness und Osteoporose-Präventions-Studie”; <sup>1</sup>Per-Protocol-subanalysis performed for Bone Mineral Density only.

mit. Alle Teilnehmerinnen gaben vor Studienbeginn ihre schriftliche Einwilligung. Die Studie ist unter [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), NCT01177761 registriert.

## Studienendpunkte

- Klinische, niedrigtraumatische Gesamtkörper („Overall“)-Frakturen
- Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und am Schenkelhals.

## Stichprobe

► Abbildung 1 zeigt ein „Flussdiagramm“ der EFOPS-Studie. Zu Beginn (1998) der Untersuchung wurden nach Anwendung der in ► Abbildung 1 aufgeführten Kriterien 137 Frauen aus dem Raum Erlangen-Nürnberg eingeschlossen (Details in [7]). Sechshundachtzig dieser Frauen entschieden sich für das möglichst fortwährend durchzuführende Trainingsprogramm, 51 Frauen wählten die nicht trainierende Kontrollgruppe, die Aktivitätsniveau und Lebensstil nicht willentlich ändern sollte.

► Tabelle 1 zeigt die basalen Charakteristika für diese „Finisher“. Zusammenfassend konnten keine signifikanten Zwischengruppenunterschiede für die aufgeführten Parameter erfasst werden.

## Intervention

Über die komplexe und trainingswissenschaftlich ambitionierte (Bewegungs-)Intervention der EFOPS wurde schon an anderer Stelle sehr ausführlich berichtet (u. a. [8, 9]), sodass hier nur ein kurzer Abriss des Protokolls erfolgt.

## Trainingsprogramm

Die Teilnehmerinnen der TG wurden angehalten, über den gesamten Studienzeitraum an zwei gemeinsamen, durchgehend überwachten und betreuten Übungsveranstaltungen (TE) im Gruppenrahmen (60–65 min Dauer/TE) teilzunehmen, sowie zwei Heim-TE/Woche von 20–25 min/TE in Eigenregie durchzuführen. Die Übungsveranstaltungen wurden durchgängig 49 Wochen im Jahr angeboten. Anwesenheit, Compliance und Anstrengungsgrad wurden von den Teilnehmerinnen auf

**Tab. 1**  
Basale Charakteristika der Studiengruppen

**Table 1**  
Baseline characteristics of the study-groups

Variable	TG (n = 59)	KG (n = 46)
Alter (J.)	55,3 ± 3,4	55,5 ± 3,2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,7 ± 3,4	25,3 ± 4,2
Körperfett (%)	35,6 ± 4,8	35,2 ± 7,0
Alter bei Menopause (J.)	50,4 ± 2,7	50,6 ± 3,0
Körperliche Aktivität <sup>1</sup>	4,3 ± 1,2	4,2 ± 1,3
Trainingsumfang (min/W.)	85 ± 79	74 ± 65
Handkraft (kg) <sup>2</sup>	26,4 ± 4,2	25,9 ± 3,6
VO <sub>2peak</sub> (l/min) <sup>3</sup>	25,4 ± 6,4	25,3 ± 5,8
Energieaufnahme (kJ/d) <sup>4</sup>	7749 ± 1370	7640 ± 1902
Kalziumaufnahme (mg/d) <sup>4</sup>	1034 ± 361	970 ± 294
Vitamin-D Aufnahme (µg/d) <sup>4</sup>	5,0 ± 4,8	5,1 ± 4,9
Osteoporose der Eltern/Geschwister (% Gruppe)	15	17
Kaffeekonsum (ml/d)	729 ± 317	787 ± 341
Raucher (% Gruppe)	8	11

<sup>1</sup>selbsteingeschätzte körperliche Aktivität (1: sehr gering bis 7: sehr hoch); <sup>2</sup>via Dynamometer (Jamar, Preston, Bollington, USA); <sup>3</sup>VO<sub>2peak</sub>: maximale Sauerstoffaufnahme erfasst via Lauf-Stufentest bis zur subjektiven Ausbelastung; <sup>4</sup>via fünftägiges Ernährungsprotokoll

den bereitgestellten Trainingsplänen notiert und von der Studienleitung vierteljährlich überprüft.

Nach initialer Konditionierungsphase über sechs bis neun Monate basierte das Trainingsprogramm auf einem steten Wechsel von 12- bis 14-wöchigen Phasen intensiver, knochenrelevanter Belastung und vier bis sechswöchigen Übergangphasen niedrigintensiver, umfangsorientierter Belastung zur Vermeidung einer ossären Desensibilisierung (10).

Das Trainingsprotokoll gliederte sich grundsätzlich in drei Sequenzen:

1. Eine 20-minütige Erwärmungs-/Ausdauersequenz mit Inhalten hoher „weight bearing“- und „impact“-Belastung. Der Umfang hochintensiver, knochenrelevanter Inhalte innerhalb dieser Einheit wurde während der vergangenen drei bis vier Jahre zugunsten koordinativer, sturzrelevanter Inhalte leicht reduziert.
2. Eine fünfminütige Sprungsequenz mit 4 x 15 unterschiedlichen multidirektionalen ein- oder beidbeinigen Sprüngen. Auch hier wurden in den vergangenen drei bis vier Jahren etwas weniger intensive Sprungformen appliziert.

3. Pro Woche je eine TE an Kraftgeräten (Technogym®, Gambettola, Italien) und eine geräteunabhängige TE. Innerhalb der geräteabhängigen TE wechselten analog zum intermittierenden Trainingsprotokoll Phasen intensiver Belastung (1–4 Sätze, 3–12 Wiederholungen, 70–90 % 1 RM) mit Phasen niedriger Reizhöhe (2–3 Sätze, 12–20 Wiederholungen, 55–70 % 1 RM). Das ebenfalls zyklisierte geräteunabhängige Training setzte sich aus einem dynamischen Training mit Handgeräten, Hanteln und Gewichtswesten (s. o.) sowie funktionsgymnastisch/isometrischen Übungen (12–15 Übungen, 1–2 Sätze, maximale isometrische Anspannung) zusammen. Basis der Intensitätsvorgabe war während der ersten fünf Studienjahre ein Einwiederholungs-Maximum (1RM)-Test. Nach dieser Zeit erfolgte nach Evaluierung der Effektivität (11) eine Vorgabe der Wiederholungszahl in Kombination mit dem subjektiven Ausbelastungsgrad.

Das Heimtraining bestand konsistent aus unterschiedlichen Sprungvarianten oder Seilspringen, isometrisch/funktionsgym-

nastischen Übungen, dynamischen Übungen mit eigenem Körpergewicht und elastischen Bändern sowie Dehnungsübungen. Das zuvor gemeinsam sorgfältig eingeübte Übungsprogramm wurde alle drei bis sechs Monate durch eine andere Übungssammlung ersetzt.

**Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung**

Alle Teilnehmerinnen erhielten auf der Basis einer Ernährungsanalyse (s. u.) eine regelmäßig individuell angepasste Supplementierung mit dem Ziel einer Zufuhr von 500 IE Cholecalciferol und 1500 mg (ab 2008: 1000 mg) Kalzium/d. Nach fünf Studienjahren kostenfreier Supplementierung wurden die Teilnehmerinnen an günstige Bezugsquellen verwiesen, um die jeweils berechnete Dosis Kalzium und Vitamin D zu realisieren.

**Messungen**

**Anthropometrie**

Körpergewicht, -größe und -umfang wurden über standardisierte Messungen an geeichten Geräten erfasst.

**Frakturen**

Sämtliche klinische Frakturen, unabhängig von der Körperregion („overall fractures“), wurden mittels Fragebogen und standardisierter Interviews in maximal vierjährigem Abstand erfragt. Als niedrig traumatisch wurden Frakturen definiert, die bei einem Sturz aus dem Stand oder ohne eine „größere

Krafteinwirkung“ entstanden sind (12). Frakturen, die mit „hohem“ Trauma erfolgten (Rad- und Autounfälle, sämtliche Radstürze, Stürze von einem höheren Niveau), wurden somit von der Analyse ausgeschlossen, werden aber im Weiteren angegeben. Zur Verifizierung der Fraktur wurden die Teilnehmer gebeten, den ärztlichen Bericht beizubringen.

**Osteodensitometrie**

Die Knochendichte wurde mittels DXA-Methode (Hologic QDR 4500a, Bedford USA) an der Lendenwirbelsäule (LWK 2–4) und am proximalen Femur (Schenkelhals) gemäß Herstellerprotokoll bestimmt. Zwei Experten überprüften unabhängig voneinander die DXA-Aufnahmen. Drei LWS-Aufnahmen mussten aufgrund starker degenerativer Veränderungen und somit nicht adäquater Vergleichsmöglichkeit mit der Eingangsmessung von der Analyse ausgeschlossen werden. Der Langzeit-Variationskoeffizient der wöchentlichen „Spine Phantom Messung“ über den 16-jährigen Untersuchungszeitraum lag bei 0,5%.

**Fragebogen**

Schwerpunkte des basalen Fragebogens waren neben der Erfassung von demografischen Größen, Lebensstil, körperlicher Aktivität und Lebensqualität, insbesondere Risikofaktoren mit Effekt auf den Knochenmetabolismus. Veränderungen dieser Parameter sowie weitere Störgrößen mit Einfluss auf den kausalen Zusammenhang zwischen

Intervention und Veränderung von Frakturrate und -risiko wurden in den FU-Kontrollfragebögen ermittelt, und, bei Ungeheimheiten, mittels Interview verifiziert.

Die Ernährung aller Teilnehmerinnen wurde über ein fünftägiges Ernährungsprotokoll (s. o.) erfragt und mittels Ernährungssoftware Prodi-4.5/03 Expert Software (Nutri Science, Hausach, Germany) analysiert. Nach fünf Jahren wurde dieses aufwendige Verfahren auf Wunsch der Teilnehmer durch einen standardisierten Kalzium- und Vitamin-D-Fragebogen ersetzt (13). Ein Ergebnisvergleich dieses Fragebogens mit den Daten des fünftägigen Ernährungsprotokolls zeigte eine Differenz von zehn Prozent für die Kalzium- und 15 % für die Vitamin-D-Zufuhr, bei höheren Daten des letztgenannten Verfahrens.

**Statistische Analyse**

Die initiale formale Fallzahlberechnung basierte auf dem Parameter „Frakturrate“ (Details siehe [14]). Es erfolgte eine „Completer-Analyse“, bei der alle Teilnehmer mit 16-Jahres-FU-Daten in die Untersuchung eingeschlossen wurden. Erst nachrangig wurde zur Bearbeitung der Knochendichteveränderung zusätzlich eine Per-Protokoll-Analyse durchgeführt, bei der alle Personen mit Aufnahme einer osteoanabolen Therapie ausgeschlossen wurden (► Abb. 1). Nach Überprüfung der Normalverteilungsannahme wurden Zwischengruppenunterschiede für die in ► Tabelle 1 aufgeführten basalen Charakteristika mittels T-Test oder parameterfreien Verfahren er-

**Tab. 2** Veränderung der Knochendichte an LWS und Schenkelhals in der Trainings- und Kontrollgruppe nach 16-jähriger Studiendauer. Daten der „Completer-Analyse“; MV = Mittelwert, SD = Standardabweichung, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

**Table 2** Changes of Bone Mineral Density at lumbar spine and femoral neck in the exercise vs. control group after 16 years of intervention. Results of the “Completer” analysis; MV = mean value, SD = standard deviation, KI = confidence interval

	Trainingsgruppe MV ± SD	Kontrollgruppe MV ± SD	Absolute Differenz MV (95%-KI)	p	Effektstärke (d)
<b>Knochendichte an der Lendenwirbelsäule (g/cm<sup>2</sup>)</b>					
basal	0,872 ± 0,086	0,882 ± 0,096	–	0,689	–
16-Jahres-Differenz	–0,013 ± 0,054 (0,027)	–0,048 ± 0,042 (<0,001)	0,035 (0,016–0,054)	<0,001	0,72
<b>Knochendichte am Schenkelhals (g/cm<sup>2</sup>)</b>					
basal	0,721 ± 0,067	0,718 ± 0,074	–	0,903	–
16-Jahres-Differenz	–0,046 ± 0,034 (<0,001)	–0,069 ± 0,035 (<0,001)	0,023 (0,009–0,036)	0,001	0,67



mittelt. Unterschiede bezogen auf die Anzahl der Frakturen je Gruppe (Rate Ratio) sowie die Anzahl der Personen mit Frakturen je Gruppe (Risk Ratio) wurden mittels Binominaltests bzw. negativ binominaler Regression bestimmt. Veränderungen der Knochendichte innerhalb der Gruppen (basal vs. 16-Jahres-FU) konnten generell mittels T-Test für abhängige Stichproben berechnet werden. Die korrespondierenden Unterschiede zwischen TG und KG („Interventionseffekt“) wurden mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung bestimmt. Es wurde ein Signifikanzniveau (zweiseitig) von 5 % festgelegt.

## Ergebnisse

Teilnehmerfluss und Gründe für Studienabbruch bzw. „Loss to Follow-up“ zeigt ► Abb. 1. Insgesamt 105 Teilnehmerinnen (TG: n=59 vs. KG: n=46) absolvierten die 16-Jahres-Kontrollmessung (77 %) und wurden somit in die „Completer-Analyse“ eingeschlossen. Wegen der Aufnahme einer osteoanabolen, pharmakologischen Therapie wurden sieben Personen (TG: n=4 vs. KG: n=3) aus der Per-Protokoll-Analyse (► Tab. 2) ausgeschlossen.

Die diätische Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr reduzierte sich über den Interventionszeitraum in beiden Gruppen nicht signifikant um ca. 10 % bzw. 15 %, wurde aber durch die entsprechend adjustierte Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung auf dem vorgegebenen Niveau von 1500 bzw. 1000 mg/d Kalzium und 500 IE Vitamin D erhalten.

**Tab. 3**

Frakturen in der Trainings- versus Kontrollgruppe

**Table 3**

Fractures in the exercise vs. control group

Variable	TG (n=59)	KG (n=46)	RR (95%-KI)
Frakturen gesamt (n)	28	17	0,47 (0,24–0,92)
niedrig traumatische Frakturen (n)	24	13	0,42 (0,20–0,86)
„major osteoporotic fractures“ (n) <sup>1</sup>	15	7	0,37 (0,14–0,88)

<sup>1</sup>gemäß FRAX® (15, 16)

Die habituelle körperliche Aktivität reduzierte sich in beiden Gruppen vergleichbar ( $p=0,553$ ) um sechs bis neun Prozent ( $p \geq 0,121$ ). Der Umfang des körperlichen Trainings außerhalb der EFOPS-Intervention reduzierte sich in der TG ebenso signifikant ( $p=0,007$ ) wie das Sporttreiben der KG ( $p=0,015$ ). Die deutlichsten Abnahmen (35–50 %) zeigten dabei Sportarten mit hoher osteoanaboler Potenz (Squash, High-Impact-Aerobic).

Neu auftretende Erkrankungen mit möglichem Einfluss auf den Knochenmetabolismus berichteten 18 Personen der TG und 19 Teilnehmerinnen der KG. Im Detail wurden Schilddrüsen- (TG: n=14 vs. KG: n=12), gastrointestinale (TG: n=1 vs. KG: n=2) und entzündliche Erkrankungen genannt (TG: n=4 vs. KG: n=5). Hinzu kamen fünf Personen der TG, die das Training wegen gravierender Erkrankungen (beispielsweise Krebs, COPD, Arthrose, rheumatoide Arthritis) aufgeben mussten.

Zum Zeitpunkt der 16-Jahres FU-Messung führten noch 58 Teilnehmerinnen (67 %) das Trainingsprogramm durch. Die Teilnahmerate dieser Gruppe reduzierte sich, ausschließlich bedingt durch die zu-

nehmend niedrigere Durchführungsrate des Heimprogramms, von  $2,46 \pm 0,45$  zum Studienbeginn auf  $2,15 \pm 0,40$  Trainingseinheiten/Woche zum Studienende.

## Frakturen

► Tabelle 3 zeigt die Inzidenz aller Frakturen, der niedrig traumatischen Frakturen, sowie der sogenannten „major osteoporotic fractures“ (d.h. Humerus, Unterarm/Handgelenk, Hüfte, Wirbelkörper [15, 16]) in der Übersicht.

Über den 16-jährigen Studienzeitraum wurden in der Trainingsgruppe 17 Frakturen, in der Kontrollgruppe 28 Frakturen erfasst (Frakturrate: 0,47, 95%-KI: 0,24–0,92;  $p=0,027$ ). Frakturen wurden für Unterarm/Handgelenk (n=15), Tibia/Fußgelenk (n=7), Oberarm (n=1), Fußgewölbe (n=2), Schulter/Schlüsselbein (n=3), Zehen (n=2), Rippen (n=2), Hüfte (n=1) und Schambein (n=1) berichtet. Zusätzlich wurden elf klinische Wirbelkörper (TG: n=4 vs. KG: n=7) erfasst. Insgesamt acht Frakturen standen mit höherem Trauma (überwiegend Radunfälle) in Verbindung. Die korrespondierende Anzahl der niedrig traumatischen Frakturen lag bei 24

**Tab. 4** Veränderung der Knochendichte an LWS und Schenkelhals in der Trainings- und Kontrollgruppe nach 16-jähriger Studiendauer. Daten der „Per-Protokoll-Analyse“; MV = Mittelwert, SD = Standardabweichung, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall.

**Table 4** Changes of Bone Mineral Density at lumbar spine and femoral neck in the exercise vs. control group after 16 years of intervention. Results of the „Per-Protocol“ analysis; MV = mean value, SD = standard deviation, KI = confidence interval

	Trainingsgruppe MV ± SD	Kontrollgruppe MV ± SD	Absolute Differenz MV (95%-KI)	p	Effektstärke (d)
<b>Knochendichte an der Lendenwirbelsäule (g/cm<sup>2</sup>)</b>					
basal	0,874 ± 0,087	0,884 ± 0,096	–	0,820	–
16-Jahres-Differenz	–0,019 ± 0,043 (<0,001)	–0,056 ± 0,036 (<0,001)	0,038 (0,022–0,054)	<0,001	0,93
<b>Knochendichte am Schenkelhals (g/cm<sup>2</sup>)</b>					
basal	0,716 ± 0,064	0,719 ± 0,075	–	0,968	–
16-Jahres-Differenz	–0,045 ± 0,035 (<0,001)	–0,070 ± 0,034 (<0,001)	0,025 (0,011–0,039)	0,001	0,72

in der KG und 13 in der TG (Frakturrate: 0,42; 95%-KI: 0,20–0,86;  $p=0,018$ ). Die Anzahl von Personen mit niedrigtraumatischen Frakturen erlangte mit 17 Personen in der KG und elf Personen in der TG (Frakturrisiko: 0,51; 95%-KI: 0,23–0,97) ebenfalls statistisch signifikantes Niveau ( $p=0,046$ ). Ungefähr die Hälfte aller niedrig traumatischen Frakturen resultierte aus Stürzen aus dem Stand bzw. aus Standhöhe).

Zusammenfassend wird somit unsere Hypothese, dass ein körperliches Training zu einer signifikanten Reduktion von Frakturrate und -risiko klinischer, niedrigtraumatischer Brüche im Vergleich zu einer nicht trainierenden Kontrollgruppe führt, klar bestätigt.

## Knochendichte

► Tabelle 2 zeigt die Veränderung der Knochendichte an LWS und Schenkelhals für alle Personen mit FU-Daten (Completer-Analyse). Zusammenfassend zeigten sich nach 16-jährigem Untersuchungszeitraum signifikante Zwischengruppenunterschiede ( $p \leq 0,001$ ) für die LWS (TG:  $-1,5 \pm 5,0\%$ ;  $p=0,027$  versus KG  $-5,8 \pm 6,4\%$ ;  $p < 0,001$ ) und die Schenkelhalsregion ( $-6,5 \pm 4,6\%$ ;  $p < 0,001$  vs.  $-9,6 \pm 5,0\%$ ;  $p < 0,001$ ).

► Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Per-Protokoll-Analyse, bei der alle Personen mit osteoanaboler Therapie ausgeschlossen wurden. Auch in dieser Analyse zeigten beide Gruppen eine signifikante Reduktion der Knochendichte an LWS und Schenkelhals, die, vergleichbar der Completer-Analyse, bei der TG signifikant geringer ( $p \leq 0,001$ ) ausfiel.

Somit kann unsere sekundäre Hypothese unabhängig vom Analyseprinzip klar bestätigt werden.

## Diskussion

Die EFOPS-Studie generiert als derzeit längste Bewegungsstudie im Spannungsfeld „körperliches Training und Fraktur“ (17, 18) trotz lediglich moderater Teilnehmerzahl ( $n=137$ ) eine statistische Power ( $\approx 1680$  Teilnehmerjahre), die ausreichend ist, zumindest niedrigtraumatische klinische

Gesamtkörper(Overall)-Frakturen als primären Studienpunkt zu adressieren. Tatsächlich zeigte die Untersuchung einen signifikanten Effekt auf die Frakturrate (RR: 0,47; 95%-KI: 0,24–0,92) von klinischen „Overall“-Frakturen sowie niedrigtraumatischen klinischen „Overall“-Frakturen (RR: 0,42; 95%-KI: 0,20–0,86), der im Bereich der Ergebnisse der bereits oben genannten Metaanalyse (4, 5) lag (RR: 0,49; 95%-KI 0,31–0,76).

Obwohl ein direkter Vergleich mit den auf höherer Evidenzstufe stehenden pharmakologischen Interventionsstudien mit ihren einschlägigen Einschlusskriterien (meist hohes Lebensalter, vorliegende Frakturen) etwas problematisch erscheint, ist eine ungefähre Einordnung des frakturpräventiven Effekts körperlichen Trainings reizvoll. Zoledronat als derzeit wohl effektivstes Bisphosphonat (19) zeigt eine signifikante Reduktion klinischer (Overall-)Frakturen von 33% (20). Eine vergleichbare signifikante Reduktion des relativen Risikos für klinische (Overall-)Frakturen (32% bzw. 35%) wird nach (21) Denosumab- oder (22) Teriparatid-Therapie berichtet. Aus diesen Daten abzuleiten, dass körperliches Training eine Alternative zur medikamentösen Therapie darstellen kann, wäre allerdings völlig verfehlt. So sind die klassischen Adressaten einer medikamentösen Osteoporosetherapie aufgrund höheren Lebensalters, Einschränkungen des Bewegungsapparates, Schmerzen, geringer Leistungsfähigkeit und lebenslang geringer Sportaffinität sehr oft gar nicht in der Lage (oder willens), ein körperliches Training mit der nötigen Intensität und Häufigkeit zu absolvieren (s. u.). Ob innovative „alternative Trainingstechnologien“ wie Ganzkörpervibration oder Ganzkörperelektrostimulation in der Lage sind, durch schonendere Applikation und individuelleres Setting diese Hemmnisse zu überwinden (23, 24), muss die Zukunft zeigen.

Die Frage, inwieweit die frakturpräventive Wirkung körperlichen Trainings primär auf ossären oder sturzrelevanten Effekten basiert, kann von uns nicht beantwortet werden. Grundsätzlich wurde das EFOPS-Protokoll initial primär auf die Knochenfestigkeit ausgerichtet, trotzdem

wurden Größen wie Kraft und Leistung („Power“) der unteren Extremitäten oder koordinative Fähigkeiten, die mit Sturzhäufigkeit und Sturzimpact zusammenhängen (25, 26), mit ausreichender Dosis (26) beübt. Diese Berücksichtigung sturzrelevanter Fähigkeiten ergab sich aus dem ansteigenden Sturzrisiko unseres Kollektivs (27) in den letzten Studienjahren. Leider erklärte sich ein großer Anteil der KG nicht bereit, ein Sturztagebuch über einen Zeitraum von  $\geq 18$  Monate zu führen, sodass wir die Effektivität unserer Intervention auf die Sturzhäufigkeit nicht belegen können. Im Gegensatz dazu wurden für die Knochendichte an LWS und SH signifikante und klinisch hochrelevante (28) Effekte im Sinne einer Gruppendifferenz im Bereich von 4,0–4,5% (LWS) und 3,0–3,5% (SH) erfasst. Dieser Effekt übersteigt die Ergebnisse vergleichbarer, derzeit vorliegender Untersuchungen (LWS [MV]: 0,85% 95%-KI: 0,62–1,07% bzw. SH [MV]:  $-0,08\%$ , 0,92–1,08% [17]) bei Weitem. Primär erachten wir als Grund für diesen Umstand eine in der Regel (zu) kurze Studiendauer ( $< 18$  Monate) der Mehrzahl der „exercise trials“ (17, 29). Betrachtet man die BMD-Entwicklung der EFOPS-Studie, so stieg der Effekt, also die BMD-Differenz, kontinuierlich bis zum vierten Studienjahr (30) und verblieb ab diesem Zeitpunkt ungefähr auf diesem Niveau (s. o.). Somit muss die Einschätzung, dass die Knochendichte durch körperliches Training verglichen mit den durchschnittlich wesentlich länger andauernden pharmakologischen Interventionsstudien der Stufe III weitaus weniger gesteigert werden kann (29), kritisch hinterfragt werden. Mit Blick auf die Entwicklung der Knochendichte an LWS und Hüfte stellt sich die provokante Frage, ob die ungefähr gleichbleibende BMD-Differenz der TG ab Studienjahr 4 bis 5 auch nach Einstellung des Sporttreibens auf diesem Niveau erhalten geblieben wäre. Iwamoto et al. (31), die Trainings- und „Detrainings“-Effekte bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose adressieren, beantworten diese Frage recht klar. Nach signifikantem Anstieg der (LWS-)BMD und korrespondierendem Unterschied zur nicht trainierenden Kontrollgruppe in Studienjahr 1, zeigte nur die fortgesetzte Intervention einen Erhalt der Knochendichte. Bei

„Detraining“, also Absetzen der Trainingsmaßnahme, erfolgte eine signifikante Reduktion und Annäherung an die Daten der KG während Jahr 2. Dies belegt die Notwendigkeit lebenslangen körperlichen Trainings im Rahmen der „knocheninduzierten“ Frakturprophylaxe.

Um dem Leser eine ausgewogene Einschätzung unserer Studienergebnisse zu ermöglichen, möchten wir an dieser Stelle auf einige Besonderheiten und Limitationen des EFOPS-Projektes eingehen:

1. Aus methodisch/statistischer Sicht ist die freie Wahl der Studiengruppe, also die fehlende Zuordnung in die Gruppen, eine klare Limitation (32). Diese Vorgehensweise erschien uns zur Generierung einer initial hohen Teilnehmermotivation zur langfristigen bzw. lebenslangen (s. o.) Trainingsdurchführung nötig. Für die externe Validität bedeutet dies explizit, dass die Studienergebnisse nur auf motivierte Teilnehmerkollektive transferierbar sind. Dies trifft durchaus die Realität, da der Ansatz eines lebenslangen, relativ häufigen und intensiven Trainingsprogramms tatsächlich nur von entsprechend motivierten Personen umgesetzt wird bzw. werden kann (s. o.).
2. Aus diagnostischer Sicht wäre eine durchgehende (QCT)-Messung der (trabekulären) Wirbelsäule möglicherweise das günstigere diagnostische Verfahren gewesen (33). Aufgrund der rasanten Entwicklung dieses Verfahrens wurde unser initial verwendetes Messgerät jedoch nach Studienjahr 3 durch leistungsfähigere CT-Generationen ersetzt. Wir verzichteten im Weiteren auch auf die Erfassung morphometrischer Wirbelkörperfrakturen, da die geringe Bildqualität der DXA-Scans eine Abgrenzung zwischen „vertebraler Deformation“ und „vertebraler Fraktur“ dergestalt erschwerte, dass eine sichere Zuordnung, unserer Einschätzung nach, nicht sichergestellt werden konnte.
3. Obwohl wir mögliche Störvariablen (Lebensstil, Ernährung, Erkrankungen, Medikamente etc.) sehr intensiv verfolgt haben, ist es gut möglich, dass einige Veränderungen mit Einfluss auf unser Studienergebnis unbemerkt blieben.

## Schlussfolgerung

Die Erlangen Fitness- und Osteoporose-Präventions-Studie belegt das hohe frakturpräventive Potenzial körperlichen Trainings bei einem motivierten Teilnehmerkollektiv. Anzumerken ist jedoch, dass ein geeignetes körperliches Training zur Frakturprophylaxe eine relativ aufwendige und intensive Maßnahme darstellt, der sich viele Menschen nicht mehr aussetzen möchten. Berücksichtigt man allerdings den Umstand, dass ein Trainingsprogramm durch geschickte Ausrichtung gleichzeitig eine Vielzahl von Erkrankungen fortgeschrittenen Lebensalters positiv beeinflussen kann (2), so ist eine frühzeitige und konsequente Durchführung von körperlichem Training jedem nur anzuraten.

## Danksagung

Für die nachhaltige Förderung und Unterstützung der Untersuchung möchten wir uns herzlich beim Verein Netzwerk-Knochengesundheit, dem Behinderten- und Rehabilitations-Sportverband-Bayern, sowie dem Institut für Sportwissenschaft und Sport der FAU Erlangen-Nürnberg bedanken. Unser Dank gilt ebenfalls der Sanofi-Synthelabo GmbH (Henning, Berlin, Germany) für die kostenlose Bereitstellung von Kalzium und Vitamin D während der ersten fünf Studienjahre und THERABAND™ (Akron, USA) für die Überlastung von elastischen Bändern.

## Interessenkonflikte

Nach Angabe des korrespondierenden Autors liegen für die Autoren Kemmler, Bebenek, Kohl und von Stengel keinerlei Interessenkonflikte vor.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (Ethik-Anträge 905, 4209; 4914 B) und vom Bundesamt für Strahlenschutz (S9108–202/97/1) genehmigt. Alle Teilnehmerinnen gaben vor Studienbeginn ihre schriftliche Ein-

willigung. Die Studie ist unter [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), NCT01177761 registriert.

## Literatur

1. Hadji P, Klein S, Gothe H et al. The epidemiology of osteoporosis – Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 52–57.
2. Börjesson M, Hellenius ML, Jansson E et al. Physical Activity in the Prevention and Treatment of Disease. Stockholm: Swedish Institute of Health, 2010.
3. Kemmler W, von Stengel S. Exercise and osteoporosis-related fractures: Perspectives and recommendations of the sports and exercise scientist. *Physician and Sportmedicine* 2011; 39: 142–157.
4. Kemmler W, von Stengel S. Körperliches Training zur Frakturprophylaxe beim älteren Menschen. Eine systematische Übersicht über Evidenzen und Limitationen aktueller Studien. *Osteologie* 2012; 21: 88–93.
5. Kemmler W, Haberle L, von Stengel S. Effects of exercise on fracture reduction in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013; 24: 1937–1950.
6. Moayyeri A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 827–835.
7. Kemmler W, Lauber D, Weineck J et al. Benefits of 2 years of intense exercise on bone density, physical fitness, and blood lipids in early postmenopausal osteopenic women: results of the Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study (EFOPS). *Arch Intern Med* 2004; 164: 1084–1091.
8. Kemmler W, Lauber D, von Stengel S et al. Exercise Effects on Risk Factors in Early Postmenopausal Women: 3y EFOPS results. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 194–203.
9. Kemmler W, Von Stengel S, Lauber D et al. Umsetzung leistungssportlicher Prinzipien in der Osteoporose-Prophylaxe – Zusammenfassende Ergebnisse der Erlangen Fitness und Osteoporose Präventions-Studie (EFOPS). *Dtsch Z Sportmed* 2007; 58: 427–432.
10. Saxon LK, Robling AG, Alam IM, Turner CH. Mechanosensitivity of the rat skeleton decreases after a long period of loading, but is improved with time off. *Bone* 2005; 36: 454–464.
11. Kemmler W, Lauber D, Weineck J et al. Trainingssteuerung im Gesundheitssport. Lastvorgabe versus subjektive Intensitätswahl im präventivsportlichen Krafttraining. *Dt Ztschr Sportmed* 2005; 56: 165–170.
12. DVO. Leitlinie 2014 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und postmenopausalen Frauen. Available from: [http://www.dv-osteologie.org/dvo\\_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014](http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014).
13. Salamone LM, Dallal GE, Zantos D et al. Contributions of vitamin D intake and seasonal sunlight exposure to plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in elderly women. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 80–86.
14. Kemmler W, von Stengel S, Bebenek M et al. Exercise and fractures in postmenopausal women:

- 12-year results of the Erlangen Fitness and Osteoporosis Prevention Study (EFOPS). *Osteoporos Int* 2012; 23: 1267–1276.
15. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385–397.
  16. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21 (Suppl 2): S407–S413.
  17. Howe TE, Shea B, Dawson LJ et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD000333.
  18. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007146.
  19. Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, Olson M. The efficacy of bisphosphonates in the prevention of vertebral, hip, and nonvertebral-nonhip fractures in osteoporosis: a network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40: 275–284 e1–e2.
  20. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–1822.
  21. McCloskey EV, Johansson H, Oden A et al. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1480–1486.
  22. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434–1441.
  23. Kemmler W, Teschler M, Von Stengel S. Effekt von Ganzkörper-Elektromyostimulation – „A series of studies“. *Osteologie* 2015; 23: 20–29.
  24. von Stengel S, Kemmler W. Alternative Trainings-technologien zur muskuloskeletalen Prävention bei älteren Menschen. Teil II: Steigerung der Knochenfestigkeit durch Ganzkörpervibration – Eine Übersicht über die aktuelle Studienlage. *Osteologie* 2015; 23: 13–25.
  25. Moreland J, Richardson J, Chan DH et al. Evidence-based guidelines for the secondary prevention of falls in older adults. *Gerontology* 2003; 49: 93–116.
  26. Sherrington C, Tiedemann A, Fairhall N et al. Exercise to prevent falls in older adults: an updated meta-analysis and best practice recommendations. *N S W Public Health Bull* 2011; 22: 78–83.
  27. Rubenstein LZ, Josephson KR. The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med* 2002; 18: 141–158.
  28. Melton LJ, 3<sup>rd</sup>, Crowson CS, O’Fallon WM et al. Relative contributions of bone density, bone turnover, and clinical risk factors to long-term fracture prediction. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 312–318.
  29. Kelley GA, Kelley KS, Kohrt WM. Effects of ground and joint reaction force exercise on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13: 177.
  30. Kemmler W, Engelke K, von Stengel S et al. Long Term Exercise Favorably Affects Menopausal Risk Factors: The EFOPS-study. *J Strength Cond Res* 2007; 21: 232–239.
  31. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effects of exercise training and detraining on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Orthopaedic Science* 2001; 6: 128–132.
  32. Windeler J, Antes G, Behrens J et al. Randomisierte kontrollierte Studien: Kritische Evaluation ist ein Wesensmerkmal ärztlichen Handelns. *Dtsch Arztebl* 2008; 105: 565–570.
  33. Engelke K, Libanati C, Fuerst T et al. Advanced CT based in vivo methods for the assessment of bone density, structure, and strength. *Curr Osteoporos Rep* 2013; 11: 246–255.

Anzeige

