

## EDITORIAL

Liebe Mitglieder der SVGO/ASCO,  
Liebe Leser unserer Newsletter,

Das Jahr 2011 geht für unsere Gesellschaft auf drei guten Grundnoten zu Ende

1. OsteoLink SWISS konnte von der SVGO übernommen werden, und wurde erfolgreich begonnen. Das Projekt soll in Zusammenarbeit mit OsteoSwiss durchgeführt werden, und hat das Ziel, die Information zum Thema Osteoporose in der Bevölkerung mit Hilfe eines Web-basierten Programmes zu verbessern. Frage können so gestellt und beantwortet werden.

2. Das «Curriculum», ein validiertes Ausbildungsprogramm zum Thema «Osteoporose» ist erfolgreich mit einer Rekordbeteiligung an Kursteilnehmern gestartet, und wird ab jetzt von der SVGO regelmässig durchgeführt. Die deutschsprachige Version folgt nächstes Jahr.

3. SWISS-QUALIM hat seine neue mehrsprachige Version 2.1 (deutsch/französisch/englisch) fertiggestellt und hofft deswegen auf zahlreiche neue Teilnehmer an diesem Programm der SVGO zur Qualitätskontrolle (siehe auch letzte Nummer unserer Newsletter; weitere Informationen unter [www.qualim.ch](http://www.qualim.ch)). Auch mit der neuen Version bleibt SWISS-QUALIM für unsere Mitglieder gratis.

Es bleibt mir, Ihnen allen für Ihre Treue zu danken und Ihnen schöne Weihnachten und ein gutes Neues Jahr zu wünschen! Ich hoffe, Sie im nächsten März am Kongress OSTEOLOGIE 2012 in Basel persönlich zu treffen.

Mit den besten Grüßen

Prof. Martin Birkhäuser  
Präsident SVGO/ASCO

# Cathepsin K-Inhibitoren in der Osteoporosetherapie

## Einleitung

Die Osteoporose ist die Folge eines Ungleichgewichtes zwischen Knochenresorption und Knochenneubildung, mit Begünstigung der Knochenresorption. Eine daraus resultierende Abnahme der Knochenmasse und die damit einhergehenden Veränderungen der ossären Mikroarchitektur führen zu erhöhter Skelettfragilität und einem erhöhten Frakturrisiko.

Die Osteoporosetherapie ist heute individualisiert, sowohl in der Entscheidung zur pharmakologischen Intervention als auch in der Wahl des pharmakologischen Prinzips.

Neben der Calcium- und Vitamin D-Supplementierung zählen der Einsatz verschiedener Bisphosphonate, Östrogene, selektiver Östrogenrezeptormodulatoren, Denosumab und PTH-Analoga zu den derzeitigen Behandlungsoptionen. Außer den letzteren inhibieren diese Präparate zumeist die Osteoklasten-vermittelte Knochenresorption. Neue Einblicke in die Pathophysiologie des Knochens mit Erkenntnissen in den Bereichen der Funktionen verschiedener Knochenzellen und deren enzymatische Stoffwechselvorgänge ergeben neue Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Präparate. In diesem Übersichtsartikel soll einerseits auf die physiologische Rolle von Cathepsin K in der osteoklasten-vermittelten Knochenresorption eingegangen werden und andererseits die präklinische und klinische Datenlage zu den in Entwicklung stehenden Cathepsin K-Inhibitoren zusammengefasst werden.

## Physiologische Bedeutung von Cathepsin K

Die Osteoklasten-vermittelte Knochenresorption umfasst die Demineralisierung des anorganischen Knochenminerals, gefolgt vom Abbau der organischen Knochenmatrix. Diese Prozesse finden mittels zweier separater Mechanismen statt: Der Säuresekretion in die Resorptionslakunen auf der Knochenoberfläche, gefolgt vom Abbau organischer (hauptsächlich proteinreicher) Matrix. Lange Zeit galten Kollagenasen der MMP-Familie als Hauptverantwortliche für den Abbau von Kollagen, da man annahm, es seien hauptsächlich diese Proteasen in der Lage, Kollagen Typ 1 zu spalten. MMPs sind jedoch bei neutralen bis leicht basischen pH-Werten aktiv, wogegen am Ort der Knochenresorption (in den Resorptionslakunen) saure pH-Bedingungen vorherrschen (1). Daher gelten inzwischen saure lysosomale Hydrolasen als Hauptakteure unter den Kollagen-abbauenden Proteasen.

1996 wurde Cathepsin K, eine Cysteinprotease, die unter sauren Bedingungen eine kollagenolytische Aktivität aufweist, mit vorherrschender, aber nicht ausschließlicher Expression in Osteoklasten charakterisiert (2-5). Immunzytochemische Studien haben gezeigt, dass Cathepsin K intrazellulär in Vesikeln, Granula und Vakuolen des gesamten Zytoplasma von Osteoklasten lokalisiert ist (6).

Die klinische Relevanz von Cathepsin K wurde mit der Beschreibung der Pyknodysostose, einer durch Osteopetrose gekennzeichnete autosomal rezessiv vererbte Krankheit bestätigt. Dabei liegen der Pyknodysostose Mutationen im Cathepsin K-Gen zugrunde (7). Dieser klinische Phänotyp wurde bei Cathepsin K-null-Mäusen, die eine dysfunktionale Matrix-Verdauung aufweisen, bestätigt (8-9).

Cathepsine sind lysosomale Proteasen, die der Familie der Papain-ähnlichen Cysteinproteasen angehören. Elf verschiedene Typen wurden beschrieben (B, C, F, H, K, L, O, S, V, X und W), wobei Cathepsin K hinsichtlich des Knochen-Remodelings der wichtigste ist. Cathepsin K wird durch ein Gen auf Chromosom 1q21 kodiert (10). Die Cathepsin K mRNA wurde in einer Vielzahl von Geweben gefunden; sie wird jedoch hauptsächlich in Osteoklasten und verschiedenen anderen mehrkernigen Zellen exprimiert. In geringerem Maße findet sie sich in Makrophagen, synovialen Fibroblasten und Fibroblasten an Orten der Wundheilung oder Entzündung, Chondrozyten, verschiedenen Epithelzellen des menschlichen Fötus, im adulten Lungen-Atemwegsepithel, im Schilddrüsenepithel und möglicherweise in niedriger Konzentration auch in Zellen der glatten Muskulatur (1). Die Proteinsequenz von Cathepsin K ist zu etwa 60% mit jener der Cathepsine L, S und V identisch, und zu weniger als 35% mit jener der Cathepsine F, O, B, H und W (11).

Cathepsin K wird unterhalb der aktiv resorbierenden Osteoklasten in die Knochenresorptions-lakunen sezerniert, um dort extrazelluläres Kollagen abzubauen (12) (Abb. 1). Cathepsin K spaltet im Gegensatz zu den MMPs die Kollagen-Tripelhelix an mehreren Stellen. Es spaltet die N-Telopeptide, um NTx zu erzeugen; außerdem baut es das C-terminale Telozeptid des Typ I Kollagens (1-CTP) im Serum ab, ein

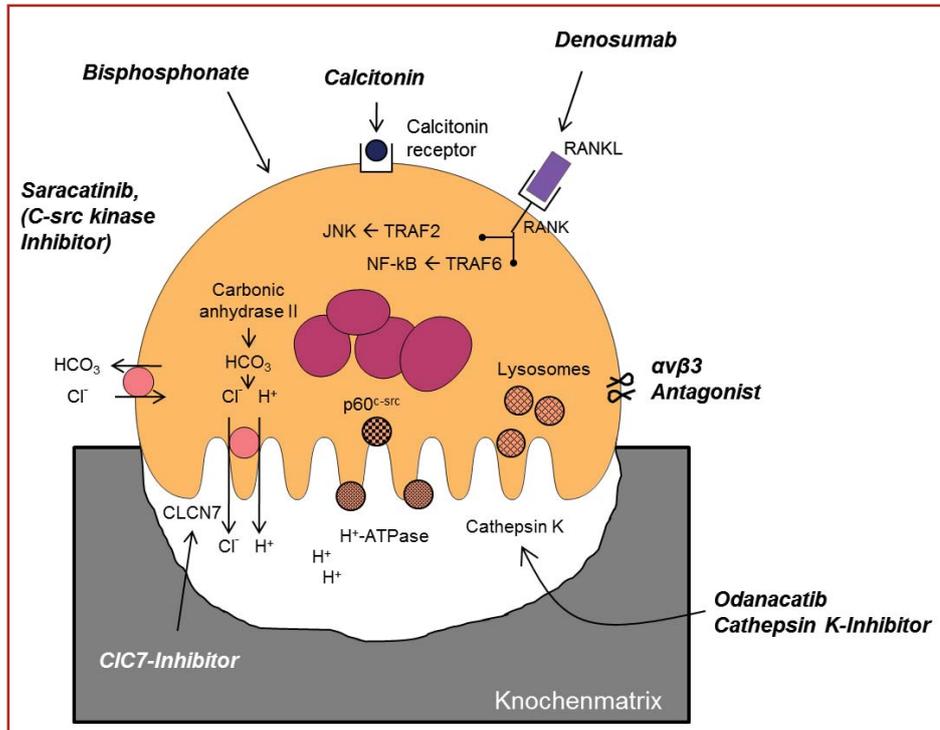
## Inhalt

- Editorial	Seite 1
- Cathepsin K	Seite 1-4
- Events	Seite 4

aktuell

SVGO  
ASCO





**Abbildung 1:** Osteoklastenphysiologie und potenzielle therapeutische Targets

durch die Aktivität der Matrix-Metalloproteinasen produziertes, größeres C-terminales Fragment des Typ I Kollagens, um so CTx zu erzeugen (5, 13). Die durch Cathepsin K- und Cysteinproteasen vermittelte Knochenresorption wird durch Östrogen vermindert (14-16); im Gegensatz dazu scheint RANKL die Cathepsin K-Expression direkt heraufzuregulieren (17-18).

## Cathepsin K-Inhibitoren

Geht man davon aus, dass Cathepsin K beim enzymatischen Knochenabbau eine wichtige Rolle spielt, so stellt der Einsatz von Cathepsin-K-Inhibitoren einen neuen therapeutischen Ansatz dar. Zwar befindet sich gegenwärtig noch kein Cathepsin K-Inhibitor zur Osteoporosetherapie oder -prävention auf dem Markt; es wurden jedoch Studien an vier Cathepsin K-Inhibitoren (Balicatib, Relacatib, Odanacatib, ONO-5334) zur Behandlung der Osteoporose publiziert. Cathepsin K-Inhibitoren sollten idealerweise eine niedrige Molekularmasse haben, einen minimalen Peptidcharakter aufweisen, reversibel und hochselektiv wirken, ohne dabei andere wichtige Mitglieder der Cystein-Cathepsin-Familie zu schädigen (1).

Enzymatisch scheint Balicatib hochselektiv für Cathepsin K zu sein, weist jedoch in lebenden Zellen eine geringere Selektivität auf (19). In vitro-Studien haben gezeigt, dass ein basischer Teil seiner chemischen Struktur zu einer Akkumulation im sauren lysosomalen Milieu führt und somit zu einer Kreuzhemmung anderer Cathepsine inkl. Cathepsin B und L führt (19-20). Klinische Studien mit Balicatib zeigten bei postmenopausalen Frauen wohl eine dosisabhängige Zunahme der Knochenmineraldichte (KMD). Wegen kutaner Nebenwirkungen (wie Sklerodermie-ähnliche Hautverdickungen und Exantheme, die auf die geringe Spezifität des Wirkstoffes zurückzuführen war) wurden die Entwicklungspro-

gramme von Balicatib eingestellt (21).

Relacatib ist ein weiterer potenter, aber nicht-selektiver Inhibitor von Cathepsin K. Seine Selektivität ist gering, inhibiert es doch nicht nur Cathepsin K, sondern ebenso die humanen Cathepsine L und V. In Enzymassays zeigt es Selektivität gegenüber den Cathepsinen S und B (22). Die Verabreichung von Relacatib an ovariectomierten Affen und Kontrolltieren führte zu einer akuten und schnellen Reduktion der Knochenabbaumarke, und diese Wirkung hielt dosisabhängig bis zu 2 Tagen an. Es liegen keine humanen klinischen Daten für Relacatib vor.

Odanacatib (ODN) ist ein reversibler Inhibitor von Cathepsin K. Seine Wirkstärke und Selektivität verdankt er dem Vorkommen einer 4-Fluorleucin-Seitenkette (23). Die hohe zelluläre Selektivität von ODN wurde durch seine minimale Wirkung auf die Kollagenakkumulierung in kutanen Fibroblasten selbst bei relativ hoher Konzentration bestätigt (24).

In präklinischen Studien zeigte ODN günstige pharmakokinetische Eigenschaften, wie beispielsweise einen minimalen in vitro-Metabolismus, eine lange Halbwertszeit und eine gute orale Bioverfügbarkeit (24). Interessanterweise führt der Einsatz von ODN nicht zu einer Abnahme der Osteoklastenzahl, vielmehr zeigte sich in histologischen Untersuchungen eine Zunahme der Anzahl Osteoklasten. Im Vergleich zu Bisphosphonaten und Denosumab zeigte sich zudem eine weniger stark ausgeprägte Hemmung der Knochenresorptionsmarker und nur minimale Hemmung der Knochenformation (25). Da Cathepsin K ein lysosomales Schlüsselenzym der reifen aktivierten Osteoklasten ist, supprimiert seine Hemmung die Osteoklastenfunktion, erhält aber die Viabilität der Osteoklasten (26). Diese Wirkungen könnten eine Osteoklasten-zu-Osteoblasten-Signalisierung ermöglichen, welche die Knochenbildung aufrechterhält und gleichzeitig die Knochenresorption sup-

primiert. (27-28). Diese Entkopplungseffekte von ODN stehen im Gegensatz zu anderen antiresorptiven Wirkstoffen wie Bisphosphonaten und Denosumab, welche die Osteoklastenapoptose verstärken (26).

Ein weiterer Cathepsin K-Inhibitor, ONO-5334, hat sich in vitro als potenter und selektiver Inhibitor von Cathepsin K erwiesen und hat tierexperimentell (ovarektomierte Affen) sowohl bei der KMD als auch bei der Knochenfestigkeit eine Besserung bewirkt. Eine starke antiresorptive Wirkung unter ONO-5334 wurde bei gesunden postmenopausalen Frauen in einer Phase-I-Studie beobachtet (29). Vor kurzem wurde die erste Wirksamkeitsstudie veröffentlicht. Sie zeigte, dass die tägliche Einnahme von ONO-5334 bei Frauen mit mäßig erhöhtem Frakturrisiko über 12 Monate im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten und dosisabhängigen Zunahme der KMD an der Wirbelsäule führt. Hierbei ist bemerkenswert, dass diese randomisierte doppelblinde Studie unter anderem eine Bisphosphonat-Behandlungsgruppe (Alendronsäure) einschloss, was einen Vergleich unterschiedlich wirkender Antiresorptiva zuließ. ONO-5334 und Alendronat supprimierten beide signifikant die Knochenresorptionsmarker (U-NTx, S- und U-CTx) während der gesamten zwölfmonatigen Behandlungsdauer, wobei sich die Wirkung zum größten Teil nach sechs Wochen einstellte. Bei ONO-5334 fand im Allgemeinen eine effektive Suppression der Knochenresorptionsmarker statt, hingegen nur eine geringfügige Suppression der Knochenformationsmarker. Alendronat andererseits zeigte signifikant suppressive Wirkungen auf alle Knochenumsatzmarker inkl. Knochenabbaumarke. Wie schon bei ODN beobachtet, begünstigt die Balance zwischen der Knochenresorption und -bildung die Knochenformation. Dies mag ein Hinweis darauf sein, warum Cathepsin K-Inhibitoren im Verlaufe von drei Jahren eine progressive Zunahme der KMD bewirken (30) und kein Wirkungsplateau, wie dies bei Bisphosphonaten der Fall ist, beobachtet wird.

## Odanacatib: Klinische Daten

Odanacatib (ODN) ist gegenwärtig der am weitesten entwickelte Cathepsin K-Inhibitor, der klinisch erforscht wird. Die antiresorptiven Eigenschaften von ODN wurden in klinischen Studie der Phase I und Phase II untersucht. Stoch et al. veröffentlichten zwei randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Studien, in denen sie die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von ODN an 49 gesunden postmenopausalen Frauen untersucht hatten (27). Dabei zeigte sich, dass ODN bei allen Behandlungsregimes und Dosierungen eine lange Halbwertszeit von zwischen 66 und 93 Stunden aufwies (Tagesdosis von 0,5 mg, 2,5 mg und 10 mg; Wochendosis von 5 mg, 25 mg, 50 mg und 100 mg). Die Wirksamkeit von Wochen- und Tagesdosen auf biochemische Marker des Knochenumsatzes war dosisabhängig. Die Abnahme bei den Resorptionsmarkern (S-CTx, U-NTx, S-ICTP, U-DPD) war am stärksten bei einer Wochendosis von über 50 mg und bei einer Tagesdosis von über 2,5mg. Die maximale Suppression wurde bei der Wochendosis zwischen Tag 3 und Tag 5 erreicht

und blieb bis zur nachfolgenden Dosis erhalten. Bei der Tagesdosis wurde eine äquivalente Suppression ebenfalls zwischen Tag 3 und Tag 5 erreicht und blieb stabil, solange das Arzneimittel verabreicht wurde. Im Gegensatz zu anderen antiresorptiven Wirkstoffen wurden keine signifikanten Veränderungen bei den biochemischen Knochenanbaumarkern (knochen-spezifische ALP, Osteocalcin) beobachtet. ODN wurde gut vertragen, es gab keinen Unterschied zwischen Odanacatib und Placebo (27). Aufgrund der langen Halbwertszeit von ODN und der ähnlichen

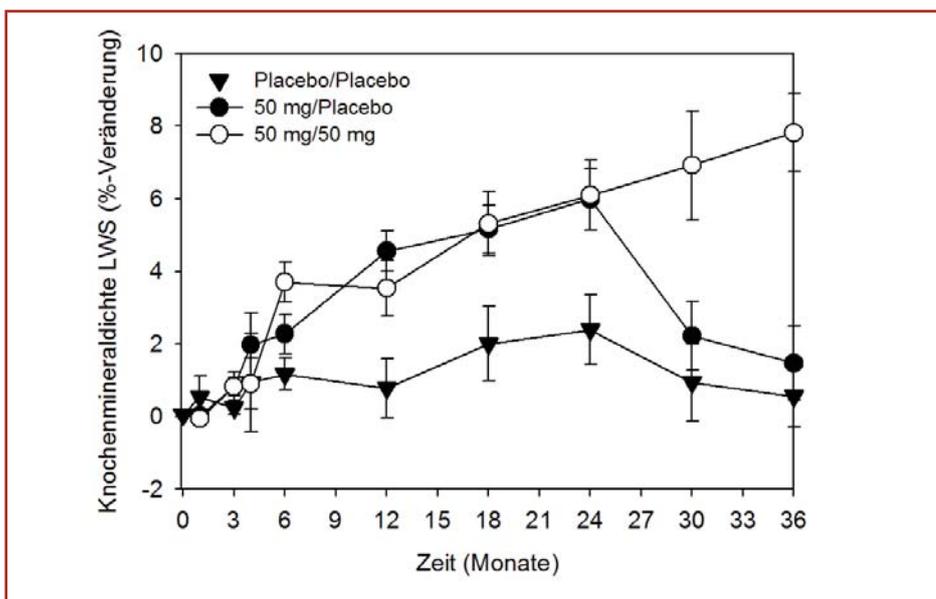
ODN-Wochendosen (3, 10, 25, oder 50 mg oral) wurden in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie von 12 Monaten Dauer mit einer antizipierten Extensionsperiode um 24 Monate verabreicht (28). Die Ergebnisse zeigten eine dosisabhängige Zunahme der Knochenmineraldichte. Die größte Zunahme wurde mit der höchsten Dosis erreicht: die wöchentliche Verabreichung von 50 mg ODN erhöhte nach 24 Monaten die Knochenmasse an der Lendenwirbelsäule um 5.7%, in der gesamten Hüfte um 4.1%, im Oberschenkelhals um 4.7% und im distalen Drittel des Ra-

stiegen die Knochenresorptionsmarker kontinuierlich an und erreichten nach 24 Monaten die Werte vor der Behandlung (außer bei der Wochendosis von 50 mg, welche nach 24 Monaten unter den Ausgangswerten lag). Der TRAP5b-Spiegel, der einen Index der metabolischen Osteoklastenaktivität und -zellzahl ohne direkten Zusammenhang mit dem Grad des Kollagenabbaus darstellt, sank zunächst unter der ODN-Behandlung, erreichte aber im Verlaufe von 24 Monaten wieder Werte wie bei der Placebogruppe.

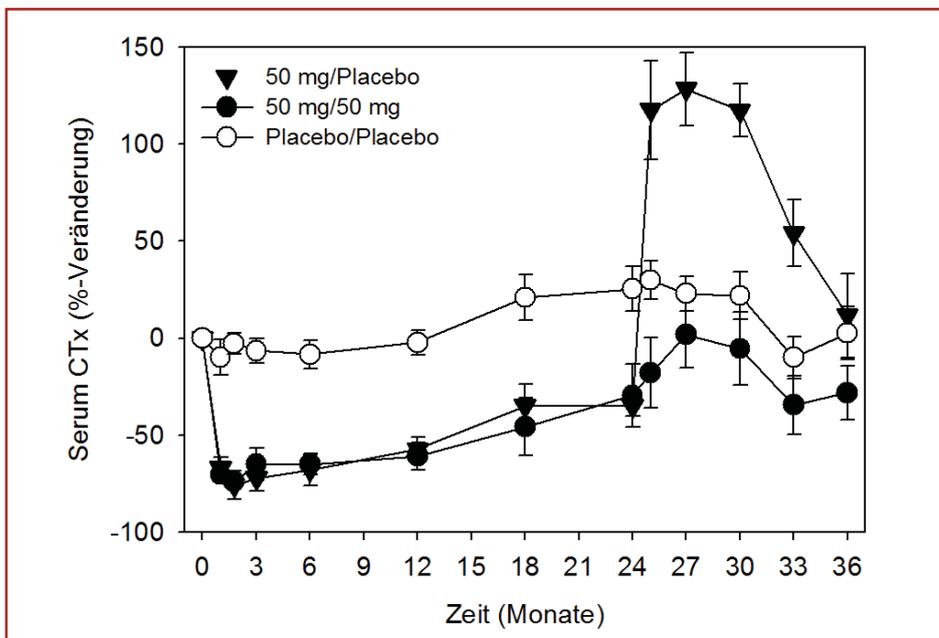
Die Nebenwirkungen waren in den ODN- und Placebogruppen ähnlich – ohne signifikante Unterschiede. Insbesondere gab es während der 24-monatigen Studiendauer bei den ODN-Gruppen im Vergleich zum Placebo keine dosisabhängige Zunahme von Nebenwirkungen auf die Haut und keine Zunahme von Infektionen der oberen Atemwege. Und schließlich fanden sich auch in den Knochenbiopsieresultaten keinerlei Hinweise auf eine Skelettttoxicität.

Die Ergebnisse einer Verlängerung der oben genannten Dosisfindungsstudie um 1 Jahr wurden kürzlich veröffentlicht (30). Bei dieser Verlängerung wurden die Patienten erneut randomisiert und erhielten entweder weiterhin eine Therapie mit einer wöchentlichen ODN-Dosis von 50 mg oder sie wurden auf Placebo umgestellt. Die Verlängerung dieser Studie verfolgte den Zweck, die Wirksamkeit einer fortgesetzten ODN-Behandlung auf die KMD, auf die biochemischen Marker des Knochenumsatzes und die Sicherheit zu untersuchen und die Veränderungen der KMD und der Knochen-Biomarker infolge des Absetzens von ODN nach einer zweijährigen Therapie zu untersuchen. 169 Frauen (89%) nahmen an der Studie bis zum Ende teil. Die fortgesetzte Behandlung mit 50 mg ODN über 3 Jahre bewirkte von Studienbeginn an bzw. dem zweiten Studienjahr signifikante Zunahmen bei der KMD in der Wirbelsäule (7.9% bzw. 2.3%) und der gesamten Hüfte (5.8% bzw. 2.4%). NTx im Urin blieb im dritten Jahr supprimiert, aber die knochenspezifische alkalische Phosphatase war gegenüber den Ausgangswert relativ unverändert (23). Das Absetzen der Behandlung führte überall zum Knochenmassenverlust, wobei die KMD am oder über dem Ausgangswert blieb (Abb. 2). Nach dem Absetzen von ODN nach 24 Monaten stiegen die Knochenanbaumarker vorübergehend über den Ausgangswert, und kehrten aber nach einer zwölfmonatigen Beobachtungszeit wieder auf den Ausgangswert zurück (Abb. 3) (30).

Da ODN sich im Knochen nicht einlagert, erstaunt es nicht, dass ein Großteil der Knochenmineraldichte, die in den ersten beiden Jahren gewonnen wurde, nach dem Absetzen von ODN im Folgejahr wieder verloren wurde. Diese Daten ähneln den Ergebnissen bei der Hormonersatztherapie (31-32), Denosumab (33) und Parathormon (34), stehen aber im Gegensatz zu den nach dem Absetzen von Bisphosphonaten beobachteten Veränderungen. Dieses schnelle Nachlassen der Wirkung entspricht auch der Tatsache, dass die Hemmung von Cathepsin K durch ODN effektiv reversibel ist. Von den Teilnehmerinnen an der Hauptstudie, die über zwei Jahre 50 mg



**Abbildung 2:** Durchschnittliche prozentuale Veränderung der KMD der Lendenwirbelsäule über 3 Jahre für die Behandlungsgruppen 50-mg/50-mg (ODN/ODN), 50-mg/Placebo (ODN/Pbo) und Placebo/Placebo (Pbo/Pbo). Adaptiert nach (30).



**Abbildung 3:** Durchschnittliche prozentuale Veränderung von Serum-CTx über 3 Jahre für die Behandlungsgruppen 50-mg/50-mg (ODN/ODN), 50-mg/Placebo (ODN/Pbo) und Placebo/Placebo (Pbo/Pbo). Adaptiert nach (30).

Wirkung auf die Knochenanbaumarker zwischen den täglichen und wöchentlichen Dosierungsformen wurde für die Phase II-Studie die Wochendosis gewählt.

dus um 2.9%. Die dosis-abhängige Abnahme von NTx im Urin und von CTx im Serum bei den drei höheren Dosierungen steht im Einklang mit der erwarteten antiresorptiven Wirkung. Nach sechs Monaten allerdings

Odanacatib pro Woche erhielten, wurden nur 20 Frauen zur Verabreichung von Odanacatib für ein weiteres Jahr re-randomisiert, und nur 18 Frauen erhielten ein weiteres Jahr Placebo. (35). Es sind sicher weitere Studien notwendig, um die beobachtete Reversibilität der Wirkung von ODN zu bestätigen und seine Wirkung auf das Frakturrisiko zu untersuchen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen: Phase-I- und Phase-II-Studien zeigten, dass ODN mit seiner längeren Halbwertszeit die orale Verabreichung in einer Wochendosis von 50 mg ermöglicht. Die Zunahme der KMD ist vergleichbar mit jener bei den kürzlich eingeführten antiresorptiven Wirkstoffen (Zoledronat und Denosumab) (36-37), wobei sich allerdings die Knochenumsatzmarker unterschiedlich verhalten. Eine Phase-III-Frakturpräventionsstudie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, die mit einer

Wochendosis von 50 mg ODN behandelt werden, wird gegenwärtig durchgeführt (ClinicalTrials.gov, NCT00529373).

### Schlussfolgerung

Kürzlich gewonnene präklinische und klinische Daten weisen darauf hin, dass Cathepsin K-Inhibitoren ein viel versprechender Wirkstoff für die Behandlung der Osteoporose sein können. Randomisierte kontrollierte Studien mit einer Follow-up-Dauer bis zu drei Jahren bestätigen die signifikante und progressive Zunahme der KMD. Dabei ist wichtig, dass die Hemmung der Cathepsin K-Aktivität die Osteoklastenfunktion reversibel supprimiert, aber die Viabilität der Osteoklasten aufrecht erhält. Diese Wirkungen könnten eine Osteoklasten-zu-Osteoblasten Signalisierung ermöglichen, welche den Knochenanbau aufrecht erhält und gleichzeitig die Knochenresorption hemmt. Diese

Entkoppelungs-effekte der Cathepsin K-Inhibitoren bilden einen Gegensatz zur Wirkungsweise anderer antiresorptiver Wirkstoffe wie Bisphosphonate und Denosumab, welche die Osteoklasten-Apoptose verstärken. Es sind weitere Studien notwendig, um sowohl die Wirksamkeit von Cathepsin K-Inhibitoren bei der Reduktion des Frakturrisikos als auch ihre Sicherheit in der Langzeitbehandlung zu bewerten.

Christian Meier und Marius Kraenzlin,  
Basel

### Referenzen

siehe [www.SVGO.ch](http://www.SVGO.ch)



- ein Netzwerk für alle, die sich mit Osteoporose befassen und mehr darüber erfahren wollen
- ein Dienst für Ihre Patienten
- ein Projekt der International Osteoporosis Foundation (IOF) in Zusammenarbeit mit der Universität Genf.

mehr Informationen unter <http://ch.osteolink.org> oder [www.SVGO.ch](http://www.SVGO.ch)

## EVENTS

### IOF-ECCEO 2012

21.-24. März 2012, Bordeaux  
([www.iof-ecceo12.org](http://www.iof-ecceo12.org))

### SVGO- Jahrestagung 2012

29. März 2012, Basel, integriert in Osteologie 2012  
([www.svgo.ch](http://www.svgo.ch))

### Osteologie 2012

29.-31. März 2012, Basel

Veranstalter: DVO; ausrichtende Gesellschaften: SVGO, IGOST  
[www.osteologie12.de](http://www.osteologie12.de)



## IMPRESSUM

### Herausgeber: SVGO - ASCO

Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose  
Association Suisse contre l'Ostéoporose  
[www.svgo.ch](http://www.svgo.ch)

### Redaktion

PD Dr. Christian Meier, Basel  
[christian.meier@unibas.ch](mailto:christian.meier@unibas.ch)

### Übersetzung

Dag Ivar Olsen ([info@olsen-traductions.ch](mailto:info@olsen-traductions.ch))  
Nicole Stoll ([nicole.stoll@sunrise.ch](mailto:nicole.stoll@sunrise.ch))

### Druck

WBZ (Wohn- und Bürozentrum für Körperbehinderte)  
4153 Reinach/BL  
© Nachdruck nur mit Nennung der Quelle

### Vorstand SVGO

Prof. Dr.med. Martin Birkhäuser, Bern (Präsident)  
PD Dr. med. Patrick Ammann, Genf  
Prof. Dr.med. Serge Ferrari, Genf  
Prof. Dr.med. Hansjörg Häuselmann, Zürich  
Prof. Dr. med. Marius E. Kraenzlin, Basel  
PD Dr. med. Marc-Antoine Krieg, Lausanne  
Prof. Dr.med. Kurt Lippuner, Bern  
PD Dr.med. Christian Meier, Basel  
Prof. Dr.med. Robert Theiler, Zürich  
Prof. Dr.med. René Rizzoli, Genf  
PD Dr. med. Daniel Uebelhart, Zürich