

Jahrgang 12	Nr. 11	14. Juni 1990
Nikotin transdermal (M. Beutler)..... 41		
Hauptpflaster zur transdermalen Nikotinapplikation können als Hilfsmittel bei der Raucherentwöhnung eingesetzt werden. Der Nachweis eines langfristigen Nutzens steht aber noch aus.		
Ärzte und Pharmaindustrie (E. Gysling)..... 43		

Synopsis

Nikotin transdermal

M. Beutler

Transdermales Nikotin (Nicotinell® TTS) wird zur Unterstützung der Raucherentwöhnung empfohlen.

Grundsätzliche Überlegungen

Nikotin kann als Adjuvans zur Raucherentwöhnung verwendet werden, um die körperlichen Entzugssymptome abzuschwächen und dadurch dem Raucher das Durchbrechen seiner psychischen Abhängigkeit zu erleichtern. Mit *Nikotinkaugummis* wird die Rauchergewohnheit einer diskontinuierlichen Nikotinzufuhr imitiert: auf abfallende Nikotinspiegel folgt das Verlangen nach Nikotinkonsum; ansteigende Nikotinkonzentrationen führen zu einem Befriedigungsgefühl.

Mit dem *transdermalen Nikotinsystem* versucht man dieses Raucherritual zu durchbrechen, indem ein ständig ungefähr gleichbleibender Nikotinspiegel das Verlangen dauernd verhindern soll. Süchtige empfinden in den ersten Abstinenzwochen die stärksten Entzugssymptome; nach etwa 3 bis 4 Monaten sind sie abgeklungen. Deshalb wird die transdermale Nikotinsubstitution über drei Monate in abnehmender Dosierung verwendet.

Nikotin-Kinetik

Das Profil der Nikotinplasmakonzentration eines *Rauchers* ist charakterisiert durch schnell an- und abflutende Konzentrationsspitzen, die wenige Minuten nach dem Rauchen einer Zigarette auftreten. Bei Personen, die regelmässig rauchen, finden sich individuell recht unterschiedliche Nikotin-Plasmakonzentrationen. Konzentrationsspitzen nach dem Rauchen liegen im Mittel bei

35 ng/ml; unmittelbar vor der nächsten Zigarette ist der Wert um etwa 10 ng/ml niedriger. Am frühen Morgen (vor der ersten Zigarette) beträgt der Plasmaspiegel etwa 2 bis 3 ng/ml.

Langsamer steigt und fällt die Nikotinplasmakonzentration beim Kauen eines *Nikotinkaugummis*. Die Spitze wird erst nach 30 Minuten erreicht. Nach einem Kaugummi mit 2 mg Nikotin beträgt sie 10-15 ng/ml, bei wiederholten Dosen von 4 mg kann sie ähnlich hoch sein wie nach wiederholtem Zigarettenrauchen.¹

Nicotinell® TTS ist prinzipiell wie andere transdermale therapeutische Systeme (z.B. Nitroderm®, Estraderm®) aufgebaut. Die Haftfläche des Systems gibt eine konstante Menge Nikotin (in 24 Stunden 0,7 mg pro cm²) an die Haut ab. Im Gegensatz zu Kaugummis erzeugt deshalb ein Nikotinpflaster einen weitgehend konstanten und flachen Plasmakurvenverlauf. Im «steady state» ergibt Nicotinell® TTS (20 cm²) Plasmaspiegel um 10 ng/ml.²

Nikotin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Es hat eine Plasmahalbwertszeit von 2 Stunden. Es wird dabei in verschiedene Metaboliten umgebaut, die vermutlich pharmakologisch nicht von Bedeutung sind. Ein kleinerer Teil wird unverändert und pH-abhängig durch die Nieren ausgeschieden.³

Klinische Studien

Bisher sind erst zwei Studien veröffentlicht worden, in denen Nicotinell® TTS kritisch geprüft worden ist: Während drei Monaten nahmen in 21 verschiedenen Arztpraxen 199 Raucher an einer Doppelblindstudie teil. Nicotinell® TTS wurde in drei Grössen (10, 20 und 30 cm², entsprechend einer Dosis von 7, 14 bzw. 21 mg/24 Std) verwendet. Die «Placebo»-Systeme hatten das gleiche Aussehen wie Nicotinell® TTS, setzten aber im Vergleich mit den «aktiven» Systemen nur rund 10% der Nikotinmenge frei. Täglich war ein frisches Pflaster zu applizieren. Personen, die mehr als 20 Zigaretten täglich geraucht hatten, begannen die Kur mit einem System von 30 cm²,

die übrigen mit einem Pflaster von 20 cm². Einmal monatlich fand eine Konsultation in der Arztpraxis statt. Bei erfolgreicher Abstinenz wurde auf das nächstkleinere, bei einem Rückfall auf das grössere Pflaster umgestellt. Die Probanden wurden nach der Anzahl der gerauchten Zigaretten gefragt und die Aussage mittels CO-Messung in der Ausatemluft überprüft. Eine psychologische Beratung erhielten die Raucher nicht. Individuen, die mit Nikotin «behandelt» wurden, waren nach 1 Monat zu 41%, nach 2 Monaten und nach 3 Monaten zu 36% abstinent (d.h. sie hatten im vorausgehenden Monat nicht geraucht). Für Personen mit «Placebo»-Pflastern lauteten die entsprechenden Zahlen 19%, 20% und 22%. Sechs Monate nach Beendigung der Kur konnte jedoch *kein* signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mehr festgestellt werden; 22% der Nikotingruppe und 12% der Placebogruppe waren noch abstinent. Während der Studie nahmen das Verlangen nach Zigaretten und andere Entzugssymptome in beiden Gruppen kontinuierlich ab. In dieser Hinsicht fanden sich nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Dagegen stieg das Körpergewicht bei den Abstinente(n) ohne Nikotinunterstützung um 4,4 kg an, während es bei den Abstinente(n) mit Nicotinell®-Pflaster konstant blieb.⁴

Eine nach einem ganz ähnlichen Prüfungsplan vorgenommene Studie bei 112 Studenten bestätigte im allgemeinen die Resultate der Praktikerstudie. Diese jungen (höchstens 30 Jahre alten) Probanden erreichten zu Beginn eine um 10% höhere Abstinenzrate (in beiden Gruppen). Nach neun Wochen war die Zahl von Abstinente(n) mit 39% in der Nicotinell®-Gruppe und mit 20% in der «Placebo»-Gruppe wegen einer grösseren Aussteiger- und Rückfallquote im gleichen Bereich wie in der Praktikerstudie.⁴

Mit *anderen Nikotinplastern* sind auch Studien durchgeführt worden, in denen die teilnehmenden Personen zusätzlich eine Verhaltenstherapie oder eine psychologische Stützung erhielten. In diesen Untersuchungen nahm die Abstinenzrate – möglicherweise dank der psychologischen Stützung – im Laufe der Studien stetig zu: In einer Doppelblindstudie bei 80 Personen wurden Nikotinpflaster verwendet, die ähnliche Nikotin-Plasmaspiegel wie Nicotinell® TTS erzeugten. Psychologische Beratung und Abstinenzkontrollen fanden jede Woche statt. Nach 6 Wochen waren 20 (50%) der Teilnehmer der Nikotingruppe und 7 (18%) der Placebogruppe abstinent.⁵

In einer anderen Doppelblindstudie wurden die 131 Teilnehmer in drei Gruppen eingeteilt. 42 Raucher erhielten Nikotinpflaster (Standarddosierung 30 mg/24 Std), 43 Placebopflaster und 46 dienten als Kontrolle (ohne Pflaster). Alle nahmen an einem wöchentlichen verhaltenstherapeutischen Programm teil. Nach einer sechswöchigen Behandlung waren 69% der Nikotingruppe, 51% der Placebogruppe und 44% der Kontrollgruppe abstinent. Der Langzeiterfolg wurde nur mittels schriftlicher Befragung erfasst: nach einem Jahr sollen noch 11 Personen (26%) der Nikotingruppe, 9 Personen (21%) der Placebo-

gruppe und 7 Personen (15%) der Kontrollgruppe abstinent gewesen sein.⁶

Unerwünschte Wirkungen

Wie andere transdermale Systeme sind auch Nikotinpflaster relativ häufig für *Hautreaktionen* verantwortlich. Nikotinpflaster verursachen bei 25 bis 30% der Behandelten eine Hautrötung und Juckreiz; eine stärkere Rötung fand sich bei 7%. «Placebo»-Pflaster führten dagegen nur zu etwa halb so vielen Reaktionen. Ein Abbruch der Behandlung war bei rund 6% der Personen, die Nikotinpflaster erhielten, notwendig.⁴ Die Hautreaktionen waren mehrheitlich auf den Applikationsort beschränkt und nach dem Entfernen des Pflasters reversibel.^{4,5} Doch sind auch Einzelfälle von generalisierten Exanthenen beschrieben worden.⁷

Andere unerwünschte Symptome sind schwierig zu interpretieren, da sie teils Entzugsserscheinungen, teils Nikotinwirkungen entsprechen können. Sicher ist mit mehr Nikotinwirkungen zu rechnen, wenn jemand ein Nikotinpflaster anwendet *und* raucht.

Gemäss Angaben der Herstellerfirma sind bisher mit «aktivem» Pflaster mindestens doppelt so viele *systemische Effekte* wie mit «Placebo»-Pflaster beobachtet worden. Symptome seitens des Zentralnervensystems – Schlafstörungen, Nervosität, Angst, Verstimmung, Kopfschmerzen – waren relativ häufig; seltener wurde über gastrointestinale Beschwerden (Bauchschmerzen, Brechreiz, Erbrechen) sowie Mundtrockenheit, Schweissausbrüche und Parästhesien berichtet. Das Suchtpotential von Nikotinplastern wird als gering eingeschätzt, da ihre Wirkung langsam eintritt und keine hohen Plasmaspiegel erreicht werden.⁸

Interaktionen: Bisher sind keine Interaktionen von transdermale(m) Nikotin mit Medikamenten bekannt. Bei Personen, die das Rauchen aufgeben, bildet sich die vom Rauchen verursachte Enzyminduktion allmählich zurück. Dies kann sich insbesondere auf die Kinetik von Theophyllin auswirken (längere Plasmahalbwertszeit bei Nichtrauchern).

Spezieller Warnhinweis

Nikotin ist kein Medikament, sondern ein gefährliches Gift! Die Nikotindosis, die in einem Nicotinell® 30-System enthalten ist, könnte bei oraler Einnahme zum Tod eines Erwachsenen führen. Bei Kindern kann sogar die transdermale Anwendung tödliche Folgen haben. Nikotinpflaster sind deshalb ausserhalb der Reichweite von Kindern aufzubewahren. Da die Pflaster bei der Entfernung immer noch aktiv sind, muss auch der Entsorgung grösste Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Bei Individuen mit fortgeschrittenen Herz-, Kreislauf-, Leber- oder Nierenerkrankungen, Diabetes oder Hyper-

thyreose ist die Anwendung von Nikotinplastern nur ausnahmsweise gerechtfertigt. In der Schwangerschaft und Stillzeit soll ebenfalls auf Nikotinplaster verzichtet werden.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Nicotinell® TTS ist in den Grössen von 10, 20, und 30 cm² erhältlich. Die Pflaster werden täglich neu appliziert, wobei die Hautstelle (z.B. am Abdomen oder am Oberschenkel) zu wechseln ist.

Mit Beginn der Anwendung von Nicotinell® TTS soll das Rauchen gänzlich aufgegeben werden. Gelingt dies nicht, so wird zum Abbruch der transdermalen Nikotinapplikation geraten. Personen, die mehr als 20 Zigaretten pro Tag geraucht haben, wird empfohlen, während 4 Wochen Nicotinell® TTS 30 zu verwenden, dann für weitere 4 Wochen Nicotinell® TTS 20, und zuletzt noch etwa 4 Wochen Nicotinell® TTS 10. Mässige Raucher applizieren während 8 Wochen Nicotinell® TTS 20 und noch 4 Wochen lang Nicotinell® TTS 10. Die Anwendung soll höchstens drei Monate dauern.

Eine nach dieser Vorschrift durchgeführte Behandlung kostet zwischen 440 und 450 Franken. Das Präparat ist nicht kassenzulässig. Zum Vergleich: Eine dreimonatige Verwendung von täglich 10 Nikotin-Kaugummis (Nicorette®) kostet auch mindestens 250 Franken.

Kommentar

Innerhalb von drei Monaten haben sich in zwei Studien mit Nikotinplastern (ohne zusätzliche psychologische Hilfe) Abstinenzraten ergeben, wie sie bisher kaum in der Praxis, sondern nur in speziellen «Raucherentwöhnungs-Kliniken» mit Verhaltenstraining und/oder Nikotinkaugummis erreicht wurden. Sechs Monate nach Beginn einer «Nikotinplaster-Kur» sind aber nur noch 22% der behandelten Personen abstinent, nicht signifikant mehr als solche, die nur mit «Placebo»-Pflaster behandelt wurden. Da nur der langfristige Erfolg von Bedeutung sein kann,⁹ ist somit auch die Intervention mit Nikotinplastern in der grossen Mehrzahl der Fälle erfolglos. Raucherentwöhnung ist nicht in erster Linie ein pharmakologisch-toxikologisches Problem. Solange nicht langfristig ein signifikanter Unterschied zwischen Nikotin- und Placebo-Applikation nachgewiesen ist, wären wohl Placebo-Pflaster als gefahrlosere Alternative vorzuziehen.

Literatur

- 1 Russell MAH. In: Pomerleau OF et al, eds. Nicotine Replacement: A Critical Evaluation. New York: Alan R Liss, 1989: 63-94
- 2 Dubois JP et al. Meth Find Exp Clin Pharmacol 1989; 11: 187-95
- 3 Svensson CK. Clin Pharmacokin 1987; 12: 30-40
- 4 Abelin T et al. Meth Find Exp Clin Pharmacol 1989; 11: 205-14
- 5 Mulligan SC et al. Clin Pharmacol Ther 1990; 47: 331-7
- 6 Buchkremer G et al. Nervenarzt 1988; 59: 488-90
- 7 Eichelberg D et al. Meth Find Exp Clin Pharmacol 1989; 11: 223-5
- 8 Hughes JR. Biomed Pharmacother 1989; 43: 11-7
- 9 Kochen M. pharma-kritik 1987; 9: 33-6

ceterum censeo

Ärzte und Pharmaindustrie

«Ärzte verschreiben kaum Medikamente nur auf Grund einer Reklame, und Pharmaproduzenten können nicht dafür getadeln werden, dass sie den Ärzten entgegenkommen.»

Dieser Satz stammt aus einem Leserbrief,¹ einer Reaktion auf einen Artikel, der ein kritisches Auge auf das Verhältnis zwischen Pharmaindustrie und Ärzten geworfen hatte.² Ich zweifle nicht, dass diese Meinung von vielen Schweizer Kolleginnen und Kollegen geteilt wird. Entspricht sie aber den Tatsachen? Es scheint mir, diese Frage werde in der amerikanischen und britischen Fachliteratur viel öfter und offener diskutiert als in den Zeitschriften deutscher Sprache. Auch das Buch über die «gesunden Geschäfte», welches das Geben der Pharmaindustrie und das Nehmen der Ärzte anprangerte, ist schon lange wieder vergessen. Mit den folgenden Überlegungen möchte ich deshalb zum Nachdenken über unser eigenes Verhältnis zur Industrie anregen. Ich bin nicht der Meinung, dass es dazu nur eine richtige Auffassung gebe. Immerhin sind doch einige Argumente anzuführen, welche die eingangs zitierte Ansicht in Frage stellen.

Die pharmazeutische Industrie hat in hohem Masse zum Wandel der Medizin in unserem Jahrhundert beigetragen. Es ist deshalb ganz natürlich, dass zwischen Industrie und Ärzteschaft ein gutes Einvernehmen besteht. Man kann auch nichts dagegen einwenden, dass die Industrie für ihre – mit hohen Kosten entwickelten – Präparate intensiv wirbt. Dabei darf jedoch die spezielle Situation der Ärzte nicht übersehen werden: Ob wir für uns selbst einkaufen oder ob wir – als Ärzte – für das Wohl und auf Kosten anderer über die «richtige» Anschaffung zu entscheiden haben, sind zwei verschiedene Dinge. In dieser Hinsicht bringt die Öffentlichkeit den Ärzten sehr viel Vertrauen entgegen. Wenn es um das Verschreiben von Medikamenten geht, sind wir Ärzte nämlich nach wie vor die einzige Instanz; diese Aktivität wird direkt fast gar nicht überwacht. (Die «Kontrollfunktion» der Apotheker ist ja weitgehend auf technische Aspekte wie Dosierung und Einnahmeanweisungen beschränkt.) Es ist klar, dass sich daraus ein ungewöhnlich hoher Anspruch an die ethischen Standards der Ärzte ergibt.

Sicher werden Medikamente nicht nur auf Grund geschickter Werbung verschrieben. Anzunehmen, die Pharma-Werbung sei bedeutungslos, ist aber mehr als naiv. Oft ist uns gar nicht bewusst, dass eine bestimmte Therapiewahl entscheidend von der Reklame beeinflusst worden ist. In den USA konnte gezeigt werden, dass viele Ärzte auch Präparate mit unbefriedigendem Nutzen/Risiko-Verhältnis verschreiben, wenn für diese Medikamente «gut» geworben wird. Die gleichen Ärzte waren aber der Meinung, ihre Verschreibungsgewohnheiten beruhten ganz überwiegend auf zuverlässiger Fachliteratur.³ Informationen, die uns von der Industrie zukommen, sind notwendi-

gerweise einseitig. So ist es zum Beispiel undenkbar, dass jeder einzelne Betablocker der «beste» sein kann. Von den Herstellern kann aber nicht erwartet werden, dass sie uns mitteilen, in welcher Hinsicht *andere* Betablocker ihrem eigenen Produkt überlegen sind. (Peinlich ist es, wenn Ärztbesucherinnen oder -besucher die Stelle wechseln und plötzlich das Konkurrenzpräparat als überlegen darstellen müssen.) Es ist daher von grosser Bedeutung, dass wir uns immer wieder neu bewusst machen, dass die Industrie in ihren Kontakten mit der Ärzteschaft in erster Linie ihre eigenen Interessen wahrnehmen muss.

Das Primat der *ärztlichen* Interessen liegt aber beim Wohlergehen der kranken Mitmenschen. In welchem Ausmass ist dies mit dem Entgegenkommen (lies: den Geschenken) der Industrie vereinbar? Wir haben uns so sehr an die Gaben gewöhnt, dass wir uns zimperlich vorkämen, wenn wir die Agenden, Kugelschreiber, Notizblocks und ähnlichen kleinen Annehmlichkeiten zurückwiesen. Wie steht es aber mit den Mahlzeiten, die mit so vielen industrieabhängigen Fortbildungsveranstaltungen fast obligat verbunden sind? Oder was ist von den Wochenendreisen zu halten, mit denen sich die Industrie für die Teilnahme an Feldstudien bedankt? Alle diese Geschenke sind letztlich von unseren Patientinnen und Patienten, ihren Krankenkassen und Versicherungen bezahlt. Zwar muss es nicht grundsätzlich unethisch sein, solche Geschenke anzunehmen. Denkbar wäre zum Beispiel, sie als indirektes Entgelt für die vielen «kleinen» Leistungen aufzufassen, die täglich in jeder Arztpraxis erbracht werden müssen, für die aber keine Rechnung gestellt werden kann.

Unbestreitbar bleibt aber, dass die kleinen Geschenke (und erst recht die grossen) nicht nur die Freundschaft erhalten, sondern auch Verschreibungsgewohnheiten beeinflussen könnten. Studien zu dieser Frage sind nicht vorhanden; an der Realität der Beeinflussungsmöglichkeit ist jedoch nicht zu zweifeln. Zu Recht schreibt daher das American College of Physicians, der Arzt sollte sich vor der Entgegennahme eines Geschenkes fragen, ob er wünsche, dass sein Verhalten einer weiteren Öffentlichkeit bekannt würde. Grundsätzlich sollten Ärzte keine Geschenke, Einladungen oder Geldentschädigungen annehmen, die die Objektivität ihrer klinischen Entscheide beeinflussen könnten. Mehr noch, auch der Anschein einer Beeinflussung sollte vermieden werden.⁴ Wie kostspielig ein «akzeptables» Geschenk sein dürfte, sagt das American College of Physicians nicht; die Dimensionen werden vielmehr mit «bescheiden» und «in vernünftigen Rahmen» umrissen. Was die von der Industrie finanzierten Mahlzeiten anbelangt, schreibt ein englischer Kommentator trocken: «Die meisten Ärzte essen auch, wenn keine Firma da ist, die das Essen bezahlt.»⁵

Kolleginnen und Kollegen, deren Meinung beachtet wird («opinion leaders»), sollten der Industrie gegenüber besondere Zurückhaltung üben. Ich bin immer wieder überrascht, dass sich auch Hochschullehrer zu offensichtlich einseitigen Stellungnahmen hergeben. In solchen Fällen drängt sich jeweils der Gedanke an den wahrscheinlich bezahlten Preis auf. Es ist gut und recht, wenn die Industrie die ärztliche Fortbildung mitfinanziert. Auf Gestaltung

und Inhalt der Fortbildung sollte sie aber keinen Einfluss nehmen können.⁴

Das American College of Physicians kritisiert auch die Teilnahme an sogenannten Feldstudien, die oft nur der Lancierung eines neuen Präparates dienen. Nur Studien, die ein klar umrissenes Studienziel und eine entsprechende Methodologie (d.h. meistens ein doppelblindes Verfahren) aufweisen, sind sinnvoll. Ich halte es zwar für durchaus vertretbar, dass man vereinzelt einem Patienten ein neues, noch nicht allgemein verfügbares Medikament geben möchte. Von einer Studie zu sprechen ist aber in solchen Fällen übertrieben (und eine Entschädigung für den jeweils notwendigen Bericht kaum angebracht).

Zusammenfassend wäre es durchaus wünschenswert, dass die Spendefreude einzelner Pharmafirmen einzelnen Ärzten gegenüber in engere Schranken gewiesen würde. Was soll mit dem Geld geschehen, das dabei gespart würde? Sollen am Ende die Aktionäre mehr Dividenden erhalten? Ich hätte bessere Vorschläge, die Patienten und Ärzten nützen könnten und erst noch das Ansehen der Industrie mehren würden. Eine Reihe von Projekten zum Wohl der Kranken würde es verdienen, von mehreren (möglichst zahlreichen) Firmen *gemeinsam* unterstützt zu werden. Am nützlichsten wäre wohl ein Fonds, aus dem Medikamentenstudien ohne Einflussnahme der Industrie finanziert werden könnten. Viele Studien werden heute nur deshalb nicht durchgeführt, weil keine Firma direkt am Studienziel interessiert ist. Eine vermehrte Beteiligung an unabhängigen Untersuchungen zu unerwünschten Wirkungen (wie z.B. das «Comprehensive Hospital Drug Monitoring») wäre ebenfalls wertvoll. Es liesse sich auch denken, dass viele Fortbildungsveranstaltungen nicht mehr von Einzelfirmen, sondern aus einem von der Industrie gemeinsam geäußerten Pool finanziert würden. Firmen, die Wert darauf legen, individuell aufzutreten, könnten sich durch Arzneimittelprogramme für die Dritte Welt auszeichnen. Kurz: es würde nicht an Möglichkeiten mangeln, kommerziell orientierte Goodwill-Aktionen durch sinnvollere Projekte zu ersetzen.

Etzel Gysling

1 Gorski TN. JAMA 1990; 263: 2177

2 Chren MM et al. JAMA 1989; 262: 3448-51

3 Avorn J et al. Am J Med 1982; 73: 4-8

4 American College of Physicians: Ann Intern Med 1990; 112: 624-6

5 Smith R. Br Med J 1986; 293: 905-6

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Urs Peter Masche
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Susanne Brändle-Schibenegg
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 80.- (Studenten Fr. 40.-),
Zweijahresabonnement Fr. 140.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Blumenaustr. 7, 9500 Wil, Telefon (073) 23 81 11
© 1990 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.