

Jahrgang 15	Nr. 11	14. Juni 1993
<b>Ticlopidin</b> (K. Tobler) .....		41
Ein Plättchenhemmer, der sich zur Sekundärprophylaxe von thromboembolischen Ereignissen nach zerebralen Ischämien eignet. Wegen seiner hämatologischen Nebenwirkungen (meist Neutropenien) und der hohen Kosten soll es nur Personen gegeben werden, die Acetylsalicylsäure nicht vertragen.		
<b>Selegilin</b> (P. Ritzmann) .....		43
Ein MAO-Hemmer, der neben den Symptomen der Parkinson'schen Krankheit wenigstens vorübergehend auch den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen scheint. Unklar ist, wie lange Selegilin den Betroffenen einen Nutzen bringt.		

## Synopsis

### Ticlopidin

K. Tobler

Ticlopidin (Ticlid®) ist ein Plättchenhemmer, der zur Sekundärprophylaxe von thromboembolischen Ereignissen nach zerebralen Ischämien empfohlen wird.

#### Chemie/Pharmakologie

Die Bildung eines Thrombus erfolgt durch Adhäsion und Aggregation von Blutplättchen. Die Plättchenaggregation kann im wesentlichen durch drei Mediatoren ausgelöst werden: Adenosin-Diphosphat (ADP), Thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) und den Plättchen-aktivierenden Faktor (PAF). Ticlopidin ist ein Thienopyridin-Derivat. Es hemmt dosisabhängig vor allem die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation und die Plättchen-Fibrinogen-Bindung; der genaue Wirkungsmechanismus ist allerdings nicht bekannt. Anders als bei der Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin®) erfolgt die Wirkung also nicht über eine Hemmung der Zyklooxygenase und damit der Thromboxan A<sub>2</sub>-Biosynthese.<sup>1</sup>

#### Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung wird Ticlopidin rasch resorbiert; die Bioverfügbarkeit liegt bei 80 bis 90%. Maximale Plasmaspiegel werden nach 1 bis 3 Stunden erreicht. Ticlopidin wird in der Leber fast vollständig metabolisiert. Es hat in vitro und in vivo eine unterschiedliche Aktivität, was auf noch nicht näher definierte, *aktive* Metaboliten hindeutet. Die plättchenhemmende Wirkung von Ticlopidin ist irreversibel und erreicht nach 3 bis 5 Tagen ein

Maximum. Die Halbwertszeit beträgt nach längerer Verabreichung 96 Stunden. Nach Absetzen des Medikamentes hält seine Wirkung noch etwa 10 Tage an. Ausgeschieden wird Ticlopidin überwiegend im Form von Metaboliten im Urin (60%) und im Stuhl (25%).<sup>1,2</sup>

#### Klinische Studien

Ticlopidin wurde hauptsächlich als Sekundär-Prophylaktikum bei zerebralen Ischämien geprüft. Die verabreichte Dosis in den beschriebenen Studien betrug in der Regel 2mal 250 mg/Tag.

#### Zerebrale Ischämien

Die «Canadian American Ticlopidine Study» (CATS) war eine multizentrische Doppelblindstudie. Sie umfasste 1072 Patienten (62% Männer), die einen thromboembolischen Schlaganfall nicht-kardialer Ursache erlitten hatten. Die Wirksamkeit von Ticlopidin zur *Prävention eines Schlaganfallrezidivs, eines Myokardinfarktes oder eines vaskulär bedingten Todes* wurde während durchschnittlich 24 Monaten untersucht. Das Risiko für eines der drei Ereignisse betrug in der Ticlopidin-Gruppe 10,8% pro Jahr, in der Placebo-Gruppe 15,3% pro Jahr; in 70% war das Ereignis ein weiterer Schlaganfall. Mit Ticlopidin konnte das Risiko gegenüber Placebo um 30% gesenkt werden. Bei den Frauen war Ticlopidin ebenso wirksam wie bei den Männern. Rund die Hälfte der mit Ticlopidin Behandelten und 40% der mit Placebo behandelten beendeten die Studie nicht. Nebenwirkungen waren in 12 bzw. 3% dafür verantwortlich.<sup>3</sup>

Die grösste doppelblinde *Vergleichsstudie* war die «Ticlopidine Aspirin Stroke Study» (TASS). Es wurde untersucht, ob Ticlopidin oder *Acetylsalicylsäure* (1300 mg/Tag) *die Inzidenz von Schlaganfällen oder die Mortalität* wirksamer vermindern kann. Die Studie umfasste 3069 Patienten

über 40 Jahre (65% Männer), bei welchen transitorische ischämische Attacken oder leichte ischämische Insulte nicht-kardialen Ursprungs aufgetreten waren. Über einen Zeitraum von drei Jahren trat ein *Schlaganfall oder Tod* des Patienten bei 17% der mit Ticlopidin Behandelten und bei 19% der mit Acetylsalicylsäure Behandelten auf. Die Wirkung war bei Frauen mindestens ebenso gut wie bei Männern. Die Gesamtinzidenz der *Schlaganfälle* betrug in der Ticlopidin-Gruppe 10%, in der Acetylsalicylsäure-Gruppe 13%.<sup>4</sup>

In einer 12monatigen japanischen Doppelblindstudie wurde eine niedrigere Dosis Ticlopidin (200 mg/Tag) mit Acetylsalicylsäure (500 mg/Tag) verglichen. 281 Personen mit transitorischer ischämischer Attacke nahmen daran teil. Die Inzidenz von zerebralen Ischämien oder Myokardinfarkten war nicht signifikant verschieden.<sup>2</sup>

#### *Andere Indikationen*

In einer schwedischen multizentrischen Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit von Ticlopidin zur Verhinderung eines Myokardinfarktes, eines Schlaganfalls oder einer transitorischen ischämischen Attacke bei Patienten mit *peripherer arterieller Verschlusskrankheit* untersucht. 687 Personen wurden in die Studie aufgenommen und während mindestens 5 Jahren beobachtet. Bei Studienende war bei 25,7% der mit Ticlopidin Behandelten und bei 29% der mit Placebo Behandelten eines der drei Ereignisse eingetreten; in knapp 70% war das Ereignis jeweils ein akuter Myokardinfarkt. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch *nicht signifikant*.<sup>5</sup>

In einer 21monatigen Doppelblindstudie bei 151 Personen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit zeigte sich mit Ticlopidin eine gegenüber Placebo signifikante Zunahme der maximalen Gehstrecke.<sup>6</sup>

In einer 3jährigen, multizentrischen Doppelblindstudie bei *Diabetikern mit nicht-proliferativer Retinopathie* wurde die Wirksamkeit von Ticlopidin zur Verhinderung des Fortschreitens der diabetischen Retinopathie untersucht. Die Daten von 374 Diabetikern (270 Insulinpflichtige) konnten ausgewertet werden. Bei insulinpflichtigen Diabetikern konnte mit Ticlopidin die jährliche Zunahme der Mikroaneurysmen gegenüber Placebo signifikant gesenkt werden. Für die kleinere Gruppe der nicht-insulinpflichtigen Patienten war das Ergebnis nicht signifikant verschieden.<sup>7</sup>

Eine randomisierte, aber nicht doppelblinde italienische Multizenterstudie bei 652 Personen mit *instabiler Angina pectoris* weist auf einen möglichen Nutzen von Ticlopidin zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse hin.<sup>8</sup>

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Bei 50 bis 60% der mit Ticlopidin Behandelten treten unerwünschte Wirkungen auf. Am häufigsten sind gastrointestinale Nebenwirkungen (hauptsächlich Durchfall, aber auch Bauchkrämpfe, Übelkeit und Erbrechen). Weiter werden allergische Hautreaktionen und leichte Blu-

tungskomplikationen beobachtet. Auch ein Anstieg der Leberenzyme und um etwa 10% erhöhte Cholesterinspiegel werden beobachtet. Als schwerwiegendste Nebenwirkung treten bei 2 bis 3% Neutropenien auf; etwa ein Drittel bis die Hälfte davon sind schwere Neutropenien (weniger als 450 Neutrophile/mm<sup>3</sup>). Seltener sind schwere Thrombozytopenien, Agranulozytosen oder Panzytopenien. Die hämatologischen Nebenwirkungen sind reversibel und treten meist in den ersten drei Behandlungsmonaten auf.<sup>1,2</sup> Im Vergleich zu Acetylsalicylsäure (1300 mg/Tag) verursacht Ticlopidin etwa doppelt so häufig Durchfall und Exantheme; peptische Ulzera und gastrointestinale Blutungen treten dreimal weniger häufig auf.<sup>4</sup>

*Interaktionen:* Gleichzeitige Verabreichung von Antazida vermindert die Bioverfügbarkeit von Ticlopidin um etwa 20%. Ticlopidin vermindert die Clearance von Theophyllin und erhöht dadurch den Theophyllin-Plasmaspiegel.<sup>1,2</sup>

#### **Dosierung, Verabreichung, Kosten**

Ticlopidin (Ticlid®) ist als Filmtabletten zu 250 mg erhältlich. Es wird ab 15. September 1993 kassenzulässig sein. Die übliche Dosierung beträgt 500 mg/Tag. Das Medikament soll zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Wegen der hämatologischen Nebenwirkungen soll vor Beginn einer Behandlung mit Ticlopidin und anschliessend während der ersten drei Behandlungsmonate alle zwei Wochen ein Differentialblutbild (einschliesslich Thrombozytenzählung) gemacht werden. Beim Auftreten einer Neutropenie (weniger als 1500 Neutrophile/mm<sup>3</sup>) oder einer Thrombozytopenie (weniger als 100'000 Thrombozyten/mm<sup>3</sup>) wird ein Abbruch der Behandlung empfohlen. *Kontraindiziert* ist Ticlopidin bei Personen mit früheren hämatologischen Komplikationen, hämorrhagischen Diathesen oder Hämopathien mit Verlängerung der Blutungszeit, bei Patienten mit aktiven Magen-Darmulzera oder einem akuten hämorrhagischen Insult sowie bei Personen mit Leberinsuffizienz. *Abgeraten* wird von einer Kombination mit Antikoagulantien oder anderen Plättchenhemmern.

Zur Anwendung von Ticlopidin in der Schwangerschaft und während der Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Eine einmonatige Therapie kostet Fr. 134.40. In den ersten Behandlungsmonaten kommen noch die Kosten der notwendigen Laboruntersuchungen dazu. Die monatlichen Behandlungskosten mit Acetylsalicylsäure (100 mg oder 300 mg/Tag) belaufen sich auf rund 5 Franken.

#### **Kommentar**

*Ticlopidin kann zur Prophylaxe von thromboembolischen Insulten bei Männern und Frauen verwendet werden, die transitorische ischämische Attacken oder leichte ischämische Insulte erlitten haben. Es ist aber bisher nur in wenigen Studien mit Acetylsalicylsäure verglichen worden. Die hohe Acetylsalicylsäure-Dosis, die in der grossen Vergleichsstudie verwendet wurde (1300 mg/Tag) ist zudem weniger gut verträglich als die heute empfohlene niedrigere Dosis. Ein Nutzen des Medikamentes bei anderen Indikationen erscheint*

zur Zeit nicht genügend gesichert. Ticlopidin ist teuer. Da es zudem häufige und z.T. gefährliche Nebenwirkungen hervorruft, soll es nur Personen gegeben werden, die Acetylsalicylsäure nicht vertragen.

#### Literatur

- 1 Ito MK et al. Clin Pharm 1992; 11: 603-17
- 2 Mc Tavish D et al. Drugs 1990; 40: 238-59
- 3 Gent M et al. Lancet 1989; 1: 1215-20
- 4 Hass WK et al. N Engl J Med 1989; 321: 501-7
- 5 Janzon L et al. J Int Med 1990; 227: 301-8
- 6 Balsano F et al. J Lab Clin Med 1989; 114: 84-91
- 7 Ticlopidine Microangiopathy of Diabetes Study Group. Arch Ophthalmol 1990; 108: 1577-83
- 8 Balsano F et al. Circulation 1990; 82: 17-26

---

## Synopsis

---

### Selegilin

P. Ritzmann

Selegilin (Deprenyl, Jumexal®) ist ein Hemmstoff der Typ-B-Monoaminoxidase und wird zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Selegilin hemmt in niedrigen Dosen vor allem die Typ-B-Monoaminoxidase. Es erhöht dadurch den Dopamingehalt im Striatum und in der Substantia nigra, denn der MAO-Typ-B ist hauptverantwortlich für den Abbau von Dopamin im Gehirn. Beim Dopaminabbau wird Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) freigesetzt. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> spielt möglicherweise eine Rolle bei der Entstehung oder dem Verlauf der Parkinson'schen Krankheit. Die protektive Wirkung von Selegilin könnte also auch durch eine verminderte Bildung von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> erklärt werden.

Methyl-phenyl-tetrahydropyridin (MPTP, von Opiatabhängigen gelegentlich als Verunreinigung injiziert) kann eine Erkrankung verursachen, die kaum von einer Parkinson'schen Krankheit zu unterscheiden ist. Ein Metabolit von MPTP zerstört selektiv Neuronen im Striatum und in der Substantia nigra. Im Tierversuch verhindert Selegilin die Oxidation von MPTP und damit seine toxische Wirkung. Inwieweit die protektive Wirkung von Selegilin durch den Schutz vor MPTP oder anderen exogenen Noxen zustande kommt, lässt sich heute allerdings noch nicht abschätzen.<sup>1</sup>

#### Pharmakokinetik

Die Angaben zur Pharmakokinetik von Selegilin sind lückenhaft. Dies beruht darauf, dass die verfügbaren Messmethoden zu wenig empfindlich sind, um die mit therapeutischen Dosen erreichbaren Selegilin-Konzentrationen in biologischen Medien nachzuweisen. Wahrscheinlich wird das Medikament im Magen-Darm-Trakt rasch

resorbiert und unterliegt einer ausgeprägten präsystemischen Metabolisierung («first-pass»). Im Plasma sind insbesondere drei Metaboliten messbar: Demethylselegilin, L-Metamphetamin und L-Amphetamin.<sup>1</sup> Die Bedeutung dieser Metaboliten für die Selegilinwirkung ist nicht geklärt (die L-Formen der Amphetamine besitzen nur etwa ein Viertel der Aktivität der D-Formen). Auch im Urin wird Selegilin grösstenteils in Form dieser drei Metaboliten ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit der Metaboliten beträgt 2 Stunden (Demethylselegilin) bis 20 Stunden (Amphetamine). Unter therapeutischen Selegilindosen soll es jedoch nicht zu einer bedeutsamen Kumulation der Metabolite kommen.

#### Klinische Studien

##### Monotherapie bei Morbus Parkinson

Kann der Verlauf einer Parkinson-Erkrankung mit einer früh einsetzenden Selegilin-Behandlung günstig beeinflusst werden? Diese Frage versuchten mehrere in den letzten Jahren durchgeführte Studien zu beantworten.

Eine grosse Doppelblindstudie umfasste 800 Personen mit einer *vorher unbehandelten* Parkinson'schen Krankheit. Die Betroffenen erhielten täglich entweder zweimal 5 mg Selegilin oder Vitamin E (Tocopherol, 2000 E/Tag), beide Medikamente oder Placebo. Es wurde insbesondere geprüft, zu welchem Zeitpunkt die Behinderung durch die Krankheit den *Beginn einer Levodopa-Behandlung* indiziert erscheinen liess. Eine Wirkung von Vitamin E liess sich nicht nachweisen. Dagegen erreichten nach einer Beobachtung von durchschnittlich 14 Monaten deutlich weniger der mit Selegilin Behandelten den erwähnten Endpunkt (154 gegenüber 222); die Levodopa-Behandlung musste ohne Selegilin um Monate früher begonnen werden. Dieser Unterschied wurde schon im ersten Behandlungsjahr erreicht und blieb in der Folge praktisch konstant. Zu Beginn der Behandlung verbesserte sich unter Selegilin die motorische Behinderung leicht, im Vergleich mit Placebo allerdings signifikant.<sup>2,3</sup>

Ob diese symptomatische Wirkung allein die beobachtete Verzögerung der Krankheitsentwicklung erklärt, oder ob tatsächlich der *Krankheitsprozess verlangsamt* wurde, lässt sich nicht eindeutig beantworten. Für eine zusätzliche protektive Wirkung von Selegilin spricht, dass alle Untergruppen mit Selegilin (also auch diejenigen, welche sich nach Beginn der Behandlung symptomatisch verschlechtert hatten) den Endpunkt später erreichten als die Placebo-Behandelten.<sup>2,3</sup>

In drei kleineren placebokontrollierten Studien vermochte Selegilin ebenfalls den Beginn einer Levodopa-Behandlung zu verzögern.<sup>1,4</sup>

##### Selegilin bei Levodopa-Behandlung

Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer (Benserazid oder Carbidopa; Madopar®, Sinemet®) reduziert die Parkinson-Symptome bei einem grossen Teil der Betroffenen. Mit zunehmender Dauer nimmt aber bei

vielen die Wirksamkeit der Behandlung ab. Zum Teil treten ausgeprägte Wechsel in der motorischen Aktivität auf, z.B. als Akinesien gegen Ende eines Dosis-Intervalls («Wearing-off»-Effekt) oder als kurze, von der Tabletten-einnahme unabhängig auftretende akinetische Phasen («On-Off»-Phänomen).<sup>5</sup>

In mehreren Studien wurde untersucht, ob Selegilin die *Wirksamkeit von Levodopa verbessern* oder die Schwankungen in seiner Wirkung ausgleichen kann. Mehrheitlich liess sich ein günstiger Effekt von Selegilin nachweisen (symptomatische Besserung oder Reduktion der Levodopa-Dosis). Die Erfolge waren jedoch in der Regel bescheiden und nur von wenigen Monaten Dauer. Personen mit «Wearing-off»-Symptomen profitierten mehr als solche mit «On-Off»-Phasen.<sup>1</sup>

In einer offenen Langzeitstudie wurden 941 Personen bis zu 9 Jahren (durchschnittlich etwa 4 Jahre) entweder mit Levodopa/Benserazid allein oder in Kombination mit Selegilin behandelt. Gemäss einer retrospektiven Analyse war die durchschnittliche Überlebenszeit in der Selegilin-Gruppe etwa um 15 Monate länger als in der Kontrollgruppe.<sup>6</sup> Zwischen den beiden Behandlungsgruppen bestanden aber einige Unterschiede (Alter, Verhältnis der Geschlechter, Erkrankungsdauer, Levodopa-Dosis), so dass das Resultat zurückhaltend interpretiert werden muss.

### Unerwünschte Wirkungen

Die Angaben zu den unerwünschten Wirkungen sind in den meisten Berichten recht spärlich. Die Herstellerfirma spricht von Symptomen, die einer L-Dopa-Überdosierung gleichen. Tatsächlich gleicht das Nebenwirkungsspektrum demjenigen der *Amphetamine*, wenn auch die von Selegilin hervorgerufenen Symptome in der Regel nur gering ausgeprägt sind.

Selegilin kann den *Blutdruck* erhöhen oder senken (orthostatische Hypotonie). Die Herzfrequenz findet sich manchmal erhöht; selten kommen auch Rhythmusstörungen vor. Seitens des Zentralnervensystems werden Kopfschmerzen, Konfusion, Euphorie, Halluzinationen, *Schlafstörungen*, seltener eigentliche psychotische Reaktionen beobachtet. *Dyskinesien* sind häufig und treten besonders bei Personen auf, die gleichzeitig mit L-Dopa behandelt werden. Einzelne Behandelte klagen über vermehrtes Schwitzen. Gastrointestinale Störungen (besonders Mundtrockenheit, Brechreiz, Bauchbeschwerden) sowie *erhöhte Transaminasen* kommen vor. Die Libido kann erhöht oder gedämpft sein.

*Interaktionen:* Im Vergleich mit den früheren, nicht-selektiven MAO-Hemmern scheint Selegilin ein geringeres Interaktionspotential aufzuweisen. Mit Sympathomimetika (z.B. in Schnupfenmitteln), L-Dopa und insbesondere mit tyraminhaltigen Nahrungsmitteln zusammen besteht dennoch ein gewisses Risiko hypertoner Reaktionen. Auch vor der Interaktion mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (z.B. Fluoxetin = Fluctine®) und Pethidin (z.B. Dolantin®) muss wegen der Gefahr schwerer Allgemeinreaktionen mit Erregung und Blutdruckan-

stieg gewarnt werden. Mit Neuroleptika zusammen können vermehrt extrapyramidale Symptome auftreten.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Selegilin (Jumexal®) ist als Tabletten zu 5 mg erhältlich und in der Schweiz nicht kassenzulässig. Zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit wird die Einnahme von 1 bis 2 Tabletten täglich empfohlen. In den grösseren Studien wurden in der Regel 5 mg morgens und abends verabreicht. In den USA empfiehlt die Herstellerfirma, die beiden Dosen morgens und mittags einzunehmen, was dem zirkadianen Rhythmus der MAO gerechter werde.<sup>7</sup> Die höhere Dosierung verursacht monatliche Kosten von mindestens 136 Franken. Im Vergleich dazu kostet die Verschreibung von 4mal täglich 100 mg Levodopa zwischen 64 und 119 Franken.

### Kommentar

*Ob die Wirkung von Selegilin nicht doch auf den beiden langwirkenden Hauptmetaboliten – zwei Amphetaminen – beruht? Sicher wäre ein kontrollierter Vergleich zwischen Selegilin und einem Amphetamin angezeigt. Dies ändert aber nichts daran, dass Selegilin als bisher einziges Medikament nicht nur die Symptome der Parkinson'schen Krankheit zu lindern, sondern auch den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen scheint. In mehreren neueren Übersichtsarbeiten wird empfohlen, nach der Diagnose einer Parkinson'schen Krankheit möglichst früh Selegilin zu verschreiben.<sup>7,8</sup> Die eindrucksvollen Studienergebnisse dürfen allerdings nicht darüber hinwegtäuschen, dass im Einzelfall keine Wunder erwartet werden dürfen. Wie es scheint, bewirkt Selegilin nur einen zeitlich begrenzten Aufschub und keine dauernde Verlangsamung des Krankheitsprozesses. Auch ist noch unklar, wie lange Selegilin den Betroffenen einen Nutzen bringt, bzw. ob und wann die teure Behandlung wieder abgebrochen werden soll.*

### Literatur

- 1 Chrisp P et al. *Drugs Aging* 1991; 1: 228-48
- 2 Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 1364-74
- 3 Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 176-83
- 4 Allain H et al. *Acta Neurol Scand* 1991; 136: 73-8
- 5 Masche UP, Widmer B. *pharma-kritik* 1988; 10: 13-6
- 6 Birkmayer W et al. *J Neural Transm* 1985; 64: 113-27
- 7 Collier DS et al. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 227-33
- 8 Clough CG. *Lancet* 1991; 337: 1324-7

---

## pharma-kritik

---

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktion:  
Marianne Beutler, Nicole Gallmann, Peter Ritzmann, Katharina Tobler  
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,  
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt  
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 92.- (Studierende Fr. 46.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 154.-, Einzelnummer Fr. 7.-  
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18  
© 1993 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.