

Jahrgang 16

Nr. 4

28. Februar 1994

Osteoporose-Prophylaxe (H.C. Bucher, J.G. Schmidt)..... 13

Die Knochendichte kann von verschiedenen Substanzen günstig beeinflusst werden. Zuverlässige Aussagen über den Nutzen einer medikamentösen Osteoporose-Prophylaxe sind aber nur aus kontrollierten Langzeitstudien zu erhalten. Aussagekräftige Studien zur primären Frakturprophylaxe stehen noch aus. Wenn bereits osteoporotisch bedingte Frakturen vorliegen, sind (bei Frauen) Östrogene sowie Kalzium und Vitamin D am erfolgsversprechendsten, jedoch noch nicht adäquat dokumentiert.

Übersicht

Osteoporose-Prophylaxe

H. C. Bucher, J.G. Schmidt

Manuskript durchgesehen von P. Burckhardt, Ch.Chappuis,
F. Follath, R. Gass und S. Lange

Unter Osteoporose versteht man einen Verlust an Knochenmasse, bei dem bereits unter alltäglichen Belastungen gehäuft Frakturen auftreten können. Die erhöhte Brüchigkeit wird von einem Defizit des Kalziumgehalts und von weiteren Faktoren (Elastizitätsverlust) hervorgerufen. Es gibt keine eng definierbare Brüchigkeits-Schwelle. Experimentelle Belastungstests zeigen, dass die zum Brechen eines Knochens identischer Knochendichte notwendige mechanische Belastung um den Faktor zwei variieren kann.¹

Die *primäre Osteoporose* ist eine Folge der Menopause und des Seniums.

Die seltenere *sekundäre Osteoporose* tritt als Begleitsymptom gewisser Krankheiten und Medikamente auf, bei welchen der Mineralstoffwechsel beeinträchtigt wird.

Klinische Bedeutung der primären Osteoporose

Infolge des relativen Östrogendefizits erfolgt bei Frauen nach der Menopause ein Abbau des trabekulären Knochens (Typ I-Osteoporose). Eine frühe Menopause oder eine Ovariectomie vor dem 45. Altersjahr begünstigt diesen Knochenabbau.

Der Spongiosa-Verlust ist wahrscheinlich bei rund einem Drittel der Frauen stärker ausgeprägt («Fastloser»-Frauen): diese verlieren in den ersten Jahren nach der Meno-

pause durchschnittlich 6 bis 7% der (densitometrisch erfassten) Spongiosa-Knochendichte jährlich. Es sind in erster Linie diese Frauen, die von einer Osteoporose-Prophylaxe profitieren könnten. Bei beiden Geschlechtern erfolgt ungefähr nach dem 70. Altersjahr zusätzlich ein Abbau der Kortikalis (senile oder Typ II-Osteoporose).

Die klinisch bedeutsame Folge einer Osteoporose ist die *Häufung von Schenkelhals-, Vorderarm- und schmerzhaften Wirbelfrakturen*. Besonders oft werden Wirbelfrakturen beobachtet. Die Häufigkeit dieser Frakturen steigt mit schwindender Knochendichte kontinuierlich an.²

In einer Kohortenstudie mit 9700 Frauen über 65 Jahre erlitten durchschnittlich 3,5% jährlich eine nicht-vertebrale Fraktur, wobei die Frakturrate mit schwindender Knochendichte (gemessen am Radius) im Durchschnitt zunahm. Das Risiko einer Schenkelhalsfraktur in dieser Altersgruppe ist aber selbst bei geringer Knochendichte (unterste Quartile) lediglich um etwa 5 pro 1000/Jahr höher als bei hoher Knochendichte (oberste Quartile).³

Die *Schenkelhalsfraktur* ist die Fraktur mit den *meisten Komplikationen*, weil hier individuelle Beeinträchtigung und Pflegebedarf am grössten sind. Die Schenkelhalsfraktur tritt indes erst im achten Dezennium gehäuft auf. Bis zum Alter von 85 Jahren erleiden etwa 11% der Frauen und etwa 5% der Männer eine Schenkelhalsfraktur.¹ Die Gesamtmortalität im ersten Jahr nach einer Schenkelhalsfraktur ist gegenüber einer vergleichbaren frakturfreien Gruppe um den Faktor 1,15 bis 1,20 höher¹ und kann im Alter über 90 Jahre bis gegen 50% betragen.⁴ Andererseits macht aber die Schenkelhalsfraktur auch in diesem Alter nur wenige Prozent der Mortalität neben den vielen anderen konkurrierenden Todesursachen aus («kompetitive Mortalität»). Zudem ist diese Fraktur nicht ausschliesslich eine Folge der senilen Osteoporose, sondern auch der altersbedingten Muskelatrophie und Gangunsicherheit⁵ sowie des Körperbaus.⁶ Das präventive Potential einer

medikamentösen Osteoporose-Prophylaxe auf die Inzidenz der Schenkelhals-Fraktur wird also durch andere Faktoren relativiert.

Densitometrie

Je niedriger die Knochendichte, desto höher das Frakturrisiko. Densitometrische Untersuchungen erlauben, Personen mit niedriger Knochendichte zu identifizieren. Man könnte daher annehmen, ein allgemeines *Densitometrie-Screening* ermögliche, Personen mit erhöhter Frakturgefährdung zu erfassen.

Praktisch stösst ein solches Vorgehen jedoch bisher auf verschiedene Probleme: Viele der bisher verwendeten densitometrischen Verfahren erfassen hauptsächlich die Kompakta, die Spongiosa jedoch nur in beschränktem Ausmass. Es ist deshalb nicht überraschend, dass die Verteilungskurven der Densitometrie-Werte bei Frakturpatienten und gesunden Kontrollen sehr stark überlappen.

Spezifität und Sensitivität der Densitometrie in der Fraktur-Vorhersage sind bisher meistens so gering, dass eine praktisch sinnvolle und gültige Definition von Grenzwerten nicht möglich ist. Erst wenn es allgemein möglich wird, Frauen mit raschem Verlust an Spongiosa-Knochenmasse zuverlässig zu erfassen, wird die Densitometrie zu einer brauchbaren Frakturvorhersage eingesetzt werden können. *Bisher unterscheidet sich die Präzision der Risiko-Vorhersage mit oder ohne Densitometrie kaum.* Dies gilt ganz besonders für die ersten Jahre nach der Menopause, da osteoporotisch mitbedingte Frakturen erst 20-30 Jahre später mit einer gewissen Häufigkeit auftreten.¹

Medikamentöse Prävention

Aufgrund vorwiegend epidemiologischer Daten gilt heute als erwiesen, dass die primäre Osteoporose medikamentös – insbesondere durch Östrogensubstitution – verhindert oder wenigstens eingeschränkt werden könne. Dabei wird oft angenommen, es genüge, einen günstigen Einfluss auf die Knochendichte nachzuweisen. Diese Annahmen sollen im folgenden kritisch geprüft werden.

Die entscheidende Frage, ob sich durch eine Behandlung tatsächlich auch die Frakturrate vermindern lässt, ist nämlich noch kaum beantwortet. Neben Mineralisations- und Elastizitätsverlust sind ja noch andere Faktoren (allgemeine Schwäche, Gangunsicherheit) für Frakturen verantwortlich. Tatsächlich zeigte sich in einer grossen Studie, dass Frauen mit geringer Knochendichte allgemein kränklicher waren und auch häufiger an nicht frakturbedingten Ursachen starben.⁷

Wie bei allen prophylaktischen Therapien kann deshalb auch hier die Frage des Nutzens *nur durch randomisiert-kontrollierte Langzeitstudien* beantwortet werden, welche die praktisch relevanten Endpunkte – d.h. die Frakturrate und damit verbundene Schmerzen und Immobilität – einschliessen.

Primärprävention nach der Menopause (ohne Selektion)

Östrogene

Die Wirkung der Östrogensubstitution auf die Fraktur-Häufigkeit ist bisher nur in retrospektiven Fallkontrollstudien sowie in Kohortenstudien ohne Kontrollgruppen untersucht worden. Gemäss diesen Untersuchungen sollen Östrogene die Frakturrate um rund 35% senken.¹ Bei dieser Art von Studien ist jedoch damit zu rechnen, dass die Resultate durch verschiedene Selektionsmechanismen verfälscht sein können. So zeigen verschiedene Untersuchungen, dass Frauen, die sich einer Hormonsubstitutions-Therapie unterzogen, in der Folge allgemein weniger Krankheiten aufwiesen als diejenigen Frauen, die keine Hormonsubstitution bekamen bzw. verlangten.^{9,10}

In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass osteoporosebedingte Frakturen meistens erst 20 bis 30 Jahre nach der Menopause auftreten. Die Knochendichte geht aber nach Absetzen einer Östrogensubstitution bereits nach wenigen Jahren praktisch auf Werte zurück, wie sie auch bei gleichaltrigen unbehandelten Frauen gefunden werden. Deshalb kann eine echte Frakturprotektion nur erwartet werden, wenn die Östrogeneinnahme über 20 Jahre oder noch länger fortgesetzt wird.¹¹ Es ist daher möglich, dass die «günstigen» Ergebnisse der vorliegenden Studien vorwiegend aufgrund der genannten statistischen Artefakte zustande gekommen sind. Prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien, welche den Nutzen der Östrogene in der Primärprävention der Osteoporose belegen könnten, liegen noch nicht vor; wenigstens ist jetzt eine grosse Studie dieser Art im Gange («The Women's Health Initiative»).

Kalzium/Cholecalciferol

Bisher wurde erst eine einzige randomisiert-kontrollierte Studie veröffentlicht, in der die primärpräventive Wirkung von Kalzium und Cholecalciferol (Vitamin D₂) bei alten Frauen (Durchschnittsalter: 84 Jahre) untersucht wurde. Dabei erhielten 1634 Frauen täglich 1,2 g Kalzium und 800 E Cholecalciferol und 1636 Frauen entsprechende Placebos. Die beiden Medikamente erbrachten im Verlauf der 18 Monate Studiendauer eine signifikante Reduktion der Frakturen: unter aktiver Therapie fanden sich 39, in der Placebogruppe dagegen 66 Femurfrakturen pro 1000 Probandinnen pro Jahr. Für die Wirbelfrakturen lauteten die entsprechenden Zahlen 81 (aktive Therapie) und 116 (Placebo).¹²

Primärprävention nach Screening

Bisher wurde erst in *einer* randomisiert-kontrollierten Studie eine Primärprävention nach densitometrischem Screening durchgeführt. Bei rund zweihundert 68- bis 72-jährigen Frauen, die eine Knochendichte unterhalb der 5. Perzentile einer prämenopausalen Referenzgruppe hatten, wurde die Wirkung von *verschiedenen Calcitonin-Dosen* (in Form des Nasalsprays, Miacalcic®) geprüft. Unter der Therapie konnte ein dosisabhängiger Anstieg der Kno-

chendichte in der Lendenwirbelsäule (jedoch nicht im Radius) beobachtet werden. Im Zeitraum von zwei Jahren ergab sich gegenüber Placebo auch eine Reduktion neuer, radiologisch nachweisbarer Wirbelveränderungen auf etwa ein Drittel. Ein Schutz vor Radius- oder Schenkelhalsfrakturen konnte nicht nachgewiesen werden.⁸ Diese Studie, die in erster Linie als Dosisfindungsstudie geplant war, kann wegen verschiedener methodischer Mängel kritisiert werden. Da die klinische Symptomatik nicht erfasst wurde, ist die praktische Relevanz der ausschliesslich radiologisch diagnostizierten Wirbelfrakturen jedenfalls fragwürdig.

Sekundärprävention

Hormonsubstitution

In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie wurden zyklisch *Estradiol-Hautpflaster* (Estraderm®) und das Gestagen *Medroxyprogesteronacetat* (z.B. Prodafem®, per os) verabreicht. Die Studie umfasste 75 Frauen, die an einer postmenopausalen Osteoporose litten und bereits Wirbelfrakturen aufwiesen.¹³ Die Hormonsubstitution zeigte dabei im Vergleich zu Placebo eine günstige Wirkung auf die Knochendichte. Auch die Zahl von Wirbelfrakturen wurde vorteilhaft beeinflusst: im Zeitraum von einem Jahr fanden sich 8 Frakturen bei 7 von 36 hormonbehandelten Frauen, unter Placebo waren 20 Frakturen bei 12 von 39 Frauen radiologisch nachweisbar. Angaben über einen Einfluss auf Schmerz und Bewegungseinschränkung sowie über periphere Frakturen fehlen.

Calcitriol/Kalzium

In einer einfachblinden Studie war die Verabreichung von Vitamin D einer Kalziumgabe überlegen. Über 400 Frauen mit osteoporotisch bedingten, radiologisch feststellbaren Wirbelfrakturen erhielten während drei Jahren entweder den aktiven Vitamin-D-Metaboliten Calcitriol (Rocaltrol®, 50 µg/Tag) oder Kalzium (1 g/Tag). Vom zweiten Studienjahr an waren Wirbelfrakturen bei den mit Calcitriol behandelten Frauen signifikant seltener; im dritten Jahr fanden sich unter Calcitriol etwa 10, unter Kalzium dagegen rund 30 Wirbelfrakturen pro 100 Patientinnen. Extremitätenfrakturen traten in den drei Studienjahren bei rund 4% der Frauen unter Calcitriol und bei 9% unter Kalzium auf.¹⁴ Diese Studie kann aus verschiedenen Gründen kritisiert werden (keine Placebokontrolle; nicht doppelblind; sehr grosse Zahl von Frauen, die vor Studienende aufhörten).

Fluoride

Die bisher vorliegenden Fluoridstudien zeigen exemplarisch, dass sich aus einer Zunahme der Knochendichte nicht notwendigerweise ein Schutz vor osteoporosebedingten Frakturen ableiten lässt. Fluoride führen regelmässig zu einer statistisch signifikanten *Zunahme* der densitometrisch gemessenen *Knochendichte*. Drei randomisierte Studien zeigten aber übereinstimmend, dass bei Frauen mit osteoporotischen Wirbelfrakturen unter Natriumflu-

orid die Extremitäten-Frakturen signifikant zunehmen. Im Vergleich mit Placebo oder Kalzium findet sich die Zahl der Wirbelfrakturen unter Fluorid teilweise ebenfalls erhöht, teilweise ein wenig reduziert.¹⁵⁻¹⁷

Bisphosphonate

Unter den Bisphosphonaten ist bisher insbesondere die *Etidronsäure* (Didronel®) bei Osteoporose geprüft worden. Dieses Medikament wurde in zwei Doppelblindstudien Frauen mit Wirbelfrakturen verabreicht.^{18,19} Frauen im Durchschnittsalter von 65 bzw. 68 Jahren erhielten zyklisch jeweils während zwei Wochen Etidronsäure (400 mg täglich) und anschliessend während mehreren Wochen Kalzium. Während die eine dieser Studien wegen methodischen Mängeln kritisiert werden kann, scheint sie doch auf einen guten Schutz vor neuen Wirbelfrakturen hinzuweisen.¹⁸ In der zweiten, wesentlich grösseren Studie ergaben sich nach guten Anfangsergebnissen¹⁹ später unter Etidronsäure vermehrt Wirbelfrakturen, so dass das Resultat einer dreijährigen Therapie als negativ bezeichnet werden muss.²⁰ Eine Wirkung der Etidronsäure auf die klinisch wesentlichen Extremitäten-Frakturen ist nicht bekannt.

Schlussfolgerungen

Zwei Fragen sind im Zusammenhang mit der Osteoporose-Prävention von Bedeutung: *Wer* benötigt präventive Massnahmen? *Wie* soll die Prävention durchgeführt werden? Eindeutige Antworten auf diese Fragen sind zurzeit nicht vorhanden.

Ideal erschiene es, wenn nur die Personen präventiv behandelt werden könnten, die ein echtes, *hohes Frakturrisiko* aufweisen. Die Erfassung dieser Personen – in erster Linie «Fastloser»-Frauen nach der Menopause – müsste früh erfolgen. Obwohl heute eine Reihe von densitometrischen Screening-Verfahren angeboten werden, ist offensichtlich, dass im jetzigen Zeitpunkt keine dieser Methoden einer kritischen Beurteilung standhält. Bisher liegt auch keine Studie vor, die für ein mittels Screening ausgeslehtes Kollektiv eine medikamentöse Reduktion von Extremitätenfrakturen nachweisen würde.

Ein Screening ohne nachgewiesenen Nutzen kann auch unerwünschte Auswirkungen haben. So führen falsch positive Ergebnisse dazu, dass gesunde Personen unnötig zu «Kranken» gestempelt werden. Dass die Knochendichte als Surrogat-Parameter irreführend sein kann, ergibt sich auch aus den Fluorid-Studien, in denen es trotz höherer Knochendichte zu vermehrten Frakturen kam. Beim heutigen Wissensstand kann ein *systematisches Osteoporose-Screening nicht empfohlen* werden.

Könnte es sinnvoll sein, *bei allen Frauen nach der Menopause* eine medikamentöse Osteoporose-Prophylaxe durchzuführen? Da nur ein Teil der Frauen ein hohes Frakturrisiko hat, würden so viele Frauen «unnötig» behandelt. Es ist auch zu bedenken, dass eine solche Therapie über Jahrzehnte fortgeführt werden müsste, um den erwünschten Erfolg zu zeitigen. In Frage kämen deshalb

nur Therapien, die auch langfristig keine gefährlichen Nebenwirkungen oder, noch besser, einen Zusatznutzen aufweisen. Zur Diskussion stehen in erster Linie die *Östrogene*. Bei Frauen mit intaktem Uterus bringen Östrogene ein erhöhtes Uteruskarzinom-Risiko mit sich, sofern nicht zusätzlich Gestagene verabreicht werden. Erfahrungen mit jahrzehntelanger kombinierter Östrogen/Gestagen-Medikation fehlen noch weitgehend. Zudem gibt es Studien, die unter jahrelanger Östrogensubstitution eine leichte Zunahme des Brustkrebs-Risikos feststellten. Die kardioprotektiven Eigenschaften, die den Östrogenen zugeschrieben werden, sind bisher noch nicht adäquat gesichert.²¹ Berücksichtigt man schliesslich, dass sich eine Osteoporose-Prophylaxe mittels Östrogenen bisher nicht auf überzeugende Daten stützen kann, so wird klar, dass zurzeit eine *generelle Osteoporose-Prophylaxe mit Östrogenen nicht empfohlen* werden kann.

Bei Personen, die bereits osteoporotisch bedingte Frakturen aufweisen, zweifelt niemand an der Notwendigkeit einer *Sekundärprävention*. Es handelt sich nicht ausschliesslich um ein Problem alter Frauen. Auch schon Frauen und Männer über 60 haben manchmal eine klinisch manifeste Osteoporose. Bei diesen Personen mit vergleichsweise langer Lebenserwartung ergibt sich die Frage nach wirksamen Massnahmen eigentlich am dringlichsten. Bisher sind es allerdings verhältnismässig wenige und teilweise kleine Studien, die zeigen, dass sich weitere Frakturen medikamentös verhindern lassen.

Dass *Östrogene* auch bei älteren Frauen wirksam sind, erscheint plausibel. Es ist zu hoffen, dass die erwähnte kleine Estradiol/Medroxyprogesteron-Studie¹³ durch umfassendere Daten vervollständigt wird. In Anbetracht des verhältnismässig geringen Nebenwirkungspotentials erscheint auch die Kombination von *Cholecalciferol* (Vitamin D) in kleinen Dosen und *Kalzium* attraktiv, obwohl die entsprechenden Daten¹² bisher nicht in der Sekundärprophylaxe gewonnen wurden. Calcitriol (Rocaltrol®) ist im Vergleich mit gewöhnlichem Vitamin D nach Meinung vieler Fachleute mit einem wesentlich höheren Nebenwirkungsrisiko (Hyperkalzämie, Nierensteine) verbunden. Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten und von Calcitonin muss in weiteren Studien noch überzeugender dokumentiert werden. Ebenso muss noch geprüft werden, ob für Fluoride ein «therapeutisches Fenster» existiert.

So muss festgehalten werden, dass unser Wissen über die Möglichkeiten der medikamentösen Osteoporose-Prophylaxe noch auf schwachen Füßen steht.

Über *prophylaktische Massnahmen nicht-medikamentöser Natur* wissen wir kaum verlässlicheres. Einige einfache Massnahmen erscheinen dennoch sinnvoll, da sie weder hohe Kosten noch nennenswerte Nebenwirkungen hervorrufen. Es scheint wesentlich, dass sich Mädchen und junge Frauen reichlich Kalzium (Milchprodukte) zuführen, um im jungen Erwachsenenalter möglichst viel Kalzium im Skelett anzureichern. Auf eine genügende Kalziumzufuhr sollten wohl Frauen und Männer während des ganzen Lebens achten. Als wichtig gilt auch, Untergewicht

und einen allzu sedentären Lebensstil zu vermeiden. Um im Alter Frakturen zu verhüten, ist unabhängig von der Osteoporose-Prophylaxe auch auf das Vermeiden von Stürzen zu achten. In den Wohnungen von gangunsicheren Menschen sollten gefährliche Rutsch- und Stolperpartien beseitigt werden. Wichtig ist auch, sturzfördernde Medikamente wie Antihypertensiva und zentral dämpfende Mittel (Psychopharmaka) zurückhaltend zu verschreiben. Möglicherweise können sturzgefährdete Personen auch durch Kleider, die auf Hüfthöhe gepolstert sind, zusätzlich geschützt werden.

Literatur

- 1 Law MR et al. Br Med J 1991; 303: 453-9
- 2 Melton LJ III et al. Am J Epidemiol 1989; 129: 1000-11
- 3 Seeley DG et al. Ann Intern Med 1991; 115: 837-42
- 4 Keene GS et al. Br Med J 1993; 307: 1248-50
- 5 Ngyuen T et al. Br Med J 1993; 307: 1111-5
- 6 Greenspan SL et al. JAMA 1994; 271: 128-33
- 7 Browner WS et al. Lancet 1991; 338: 355-8
- 8 Overgaard K et al. Br Med J 1992; 305: 556-61
- 9 Hemminki E et al. J Clin Epidemiol 1993; 3: 211-9
- 10 Barrett-Connor E. Ann Intern Med 1991; 115: 455-6
- 11 Felson DT et al. N Engl J Med 1993; 329: 1141-6
- 12 Chapuy MC et al. N Engl J Med 1992; 327: 1637-42
- 13 Lufkin EG et al. Ann Intern Med 1992; 117: 1-9
- 14 Tilyard MW et al. N Engl J Med 1992; 326: 357-62
- 15 Kleerekoper M et al. Osteoporosis Int 1991; 1: 155-61
- 16 Riggs BL et al. N Engl J Med 1990; 322: 80-9
- 17 Hedlund LR, Gallagher JC. J Bone Min Res 1989; 4: 223-5
- 18 Storm T et al. N Engl J Med 1990; 322: 1265-71
- 19 Watts B et al. N Engl J Med 1990; 323: 73-9
- 20 Jackson RD et al. Bone Miner 1992; 17 (Suppl 1): 154
- 21 Nabulsi AA et al. N Engl J Med 1993; 328: 1069-75

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. H.C. Bucher, Medizinische Universitätspoliklinik, Kantonsspital, CH-4031 Basel

Dr. J.G. Schmidt, Furrenmatte 4, CH-8840 Einsiedeln

Prof. Dr. P. Burckhardt, Département de médecine interne, CHUV, CH-1011 Lausanne

Dr. Ch. Chappuis, Zentrum Geriatrie-Rehabilitation, Zieglerspital, CH-3001 Bern

Prof. Dr. F. Follath, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital, CH-8091 Zürich

Dr. R. Gass, Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich, CH-8006 Zürich

Dr. S. Lange, Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik, Ruhr-Universität Bochum, D-44780 Bochum

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)

Redaktion: Marianne Beutler, Thomas Kappeler

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 I, Telefon (073) 22 18 18

© 1994 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.