

Jahrgang 21

Nummer 4/1999

Nebenwirkungen aktuell

TICLOPIDIN

Ticlopidin ist ein Plättchenhemmer, der sich insbesondere zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Komplikationen nach zerebralen Ischämien eignet. Ticlopidin wird ausserdem – obwohl für diese Anwendung in der Schweiz keine offizielle Zulassung besteht – zur Verhinderung von Gefässverschlüssen nach Stent-Implantationen eingesetzt.

Der Stellenwert verschiedener Plättchenhemmer wird in zahlreichen neueren Übersichtsartikeln analysiert; Beispiele:

Zusman RM et al. Clin Cardiol 1999; 22: 559-73
Gurbel PA et al. Pharmacol Res 1999; 40: 107-11

Markenname: Ticlid®

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Ein 76jähriger Mann wurde wegen wiederholten ischämischen Attacken mit Ticlopidin (2mal 250 mg/Tag) behandelt. Vier Wochen nach Beginn dieser Therapie kam er wegen eines diffusen petechialen Exanthems und Bauchbeschwerden ins Spital. Laboruntersuchungen zeigten eine Thrombozytenzahl von $12'000/\text{mm}^3$, ein Hämoglobin von 13,2 g% und fragmentierte Erythrozyten im Blutbild. Eine Plasmapherese wurde durchgeführt und der Patient erhielt zudem Kortikosteroide. Die Bauchbeschwerden verschwanden rasch, die Plättchenzahl normalisierte sich innerhalb von 6 Tagen. In der Folge kam es jedoch zweimal zu einem erneuten Abfall der Plättchenzahl; insgesamt musste das Plasma 30mal ausgetauscht werden, bis es nach etwa 50 Tagen zu einer dauerhaften Besserung kam. In den folgenden 6 Monaten blieb der Patient (unter Acetylsalicylsäure) rückfallfrei.

Zwei weitere betagte Patienten, die ebenfalls nach 4 bis 5 Wochen Ticlopidin-Behandlung eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura entwickelten, hatten einen etwas benigneren Verlauf.

Chen DK et al. Arch Intern Med 1999; 159: 311-4

In einer Übersichtsarbeit werden 60 aus verschiedenen Quellen zusammengetragene Fälle von Ticlopidin-assoziiertes thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) beschrieben. Zwei Drittel der Betroffenen waren älter als 60 Jahre. In 72% der Fälle wurde Ticlopidin zur Schlaganfallprophylaxe verabreicht, in den übrigen Fällen wurde das Medikament entweder nach koronarer Stent-Einlage oder bei nicht-zerebrovaskulären Erkrankungen gegeben. 22% der Kranken hatten auch Acetylsalicylsäure erhalten. In 80% der Fälle trat die TTP innerhalb eines Monats nach Beginn der Ticlopidin-Behandlung auf. Praktisch immer war Ticlopidin das einzige Medikament, das in den Wochen vor dem Auftreten der TTP neu verordnet worden war. Die Symptome der TTP umfassten neben der Thrombozytopenie und Anämie neurologische Veränderungen oder eine Nierenfunktionsstörung. Eine Plasmapherese wurde bei 63% der Kranken durchgeführt; bei Jüngeren (unter 60) wurde diese Behandlung signifikant häufiger (in 81%) durchgeführt als bei Personen über 60. Die Überlebensrate von Personen mit TTP betrug 67%. Die Plasmapherese war der wichtigste Prognosefaktor: so starben

Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe

Amoxicillin/Clavulansäure
Arrhythmien (Astemizol)
Astemizol
Cholestase (Amoxicillin/Clavulansäure)
Halluzinationen (Zolpidem)
Hepatitis (Amoxicillin/Clavulansäure)
Hepatotoxizität (Zolpidem)
Interaktion mit Azol-Antimykotika (Zolpidem)
Meningitis, aspetische (Amoxicillin/Clavulansäure)
Phenytointoxizität, erhöhte (Ticlopidin)
Psychose (Zolpidem)
Purpura (Ticlopidin)
Stevens-Johnson-Syndrom (Amoxicillin/Clavulansäure)
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (Ticlopidin)
Ticlopidin
Torsades de pointes (Astemizol)
Überdosierung, tödliche (Zolpidem)
Zolpidem

Texte dieser Ausgabe

zusammengestellt von T. Koch,
kommentiert von E. Gysling

signifikant mehr Personen, welche keine Plasmapherese erhielten (50%) gegenüber jenen, bei denen eine Plasmapherese durchgeführt wurde (24%).

Bennett CL et al. Ann Intern Med 1998; 128: 541-4

In der sogen. EPISTENT-Studie wurden innerhalb eines Jahres (1996/97) rund 43'000 Personen mit einer koronaren Stenteinlage behandelt. Nach dieser Therapie wurde für einige Wochen neben Acetylsalicylsäure auch Ticlopidin verabreicht. Die Studiendaten wurden nachträglich untersucht, um die Inzidenz der TTP festzustellen. Neun Fälle von TTP wurden in dieser Kohorte beobachtet, d.h. 1 von etwa 4800 Behandelten erkrankte unter Ticlopidin an einer TTP. Ausserhalb der Studie konnten 10 weitere Fälle von TTP nach koronarer Stenteinlage und Ticlopidinbehandlung identifiziert werden. Von insgesamt 19 Personen mit TTP starben 4 Personen an der Erkrankung – bei keinem der Verstorbenen war eine Plasmapherese durchgeführt worden. Insgesamt wurden 13 Personen mittels Plasmapherese behandelt. Die Dauer der Ticlopidin-Behandlung bis zum Auftreten der TTP betrug durchschnittlich 22 Tage. Im Vergleich mit der Durchschnittsbevölkerung ist das Risiko, an einer TTP zu erkranken, für Ticlopidin-Behandelte etwa 50mal grösser.

Steinhubl SR et al. JAMA 1999; 281: 806-10

Erhöhte Phenytointoxizität

Ein 72jähriger Mann, der im Zusammenhang mit einer zerebrovaskulären Erkrankung epileptische Anfälle hatte, wurde mit Phenytoin (300 mg/Tag, Epanutin® u.a.) und verschiedenen anderen Medikamenten behandelt. Etwa 6 Wochen, nachdem er zusätzlich auch Ticlopidin (zuerst 3mal, später 2mal täglich 250 mg) erhielt, fiel er durch eine Verhaltensveränderung (Aggressivität, Verweigerung der Nahrung) und Stürze ohne Bewusstseinsverlust auf. Jetzt fand sich ein erhöhter Phenytoinspiegel (44 µg/ml); vor der Verabreichung von Ticlopidin war er im üblichen therapeutischen Bereich (10-20 µg/ml) gewesen. Die Phenytoindosis wurde auf 100 mg/Tag reduziert, worauf sich die Verhaltensstörung zurückbildete. Nach mehreren Monaten wurde Ticlopidin abgesetzt und durch Acetylsalicylsäure ersetzt. Unter der weiterhin niedrigen Phenytoindosis sanken die Plasmaspiegel jedoch stark ab. Schliesslich musste die Phenytoin-Tagesdosis wieder auf 300 mg angehoben werden; so ergaben sich dann therapeutische Plasmaspiegel. Ticlopidin hemmt wahrscheinlich das Zytochrom CYP2C19, das teilweise für die Biotransformation von Phenytoin verantwortlich ist.

Klaassen SL. Ann Pharmacother 1998; 32: 1295-8

Da jetzt mit Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) ein Plättchenhemmer zur Verfügung steht, der nach heutigem Wissen mindestens so wirksam wie Ticlopidin ist und weniger Probleme verursacht,¹ gibt es keinen guten Grund mehr, Ticlopidin zu verwenden. In der Schweiz wird Ticlopidin auf Ende 1999 aus dem Handel gezogen. In den 2 Wochen nach einer koronaren Stent-Implantation ist die Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel adäquat.² Es ist aber daran zu erinnern, dass im übrigen nur relativ wenige Kranke substantiell von den teuren neuen Plättchenhemmern profitieren.

1 Spanaus K. pharma-kritik 1998; 20: 69-71

2 Steinhubl SR et al. J Thromb Thrombolysis 1999; 7: 227-31

ZOLPIDEM

Zolpidem, ein Imidazopyridin, gilt als gut verträgliches Schlafmittel. Im Zentralnervensystem wird die Substanz an den α_1 -Rezeptor, einen Subtyp der Benzodiazepin-Rezeptoren, gebunden. Im Vergleich mit den Benzodiazepinen hat Zolpidem eine geringere muskelrelaxierende und antikonvulsive Wirkung.

Vergleiche von Zolpidem mit Benzodiazepin-Schlafmitteln finden sich in folgenden Übersichten:

Nowell PD et al. JAMA 1997; 278: 2170-7

Lobo BL, Greene WL. Ann Pharmacother 1997; 31: 625-32

Markenname: Stilnox®

Akute Psychose

Eine 74jährige Frau ohne psychiatrische Anamnese entwickelte im Laufe von etwa 6 Monaten eine Psychose mit Halluzinationen und paranoiden Wahnvorstellungen. Die Patientin wurde im übrigen mit Bumetanid (Burinex®) und wegen Rückenschmerzen mit nicht-steroidalen Antirheumatika behandelt. Schliesslich wurde sie psychiatrisch hospitalisiert, verhielt sich aber im Spital zunächst weitgehend unauffällig. Sie erhielt Haloperidol (Haldol® u.a.) in einer Dosis bis zu 2 mg/Tag und abends 5 mg Zolpidem. Da sie im Hinblick auf eine Kernspintomographie sediert werden sollte, gab man ihr zusätzlich 20 mg Zolpidem. Innerhalb einer Stunde nach Verabreichung des Medikamentes begann die Frau zu stammeln und war verwirrt. Nach zwei Stunden entwickelte sie auditive und visuelle Halluzinationen, Wahnvorstellungen und eine psychomotorische Unruhe. Die psychotische Episode dauerte etwa 3 Stunden und wiederholte sich später nicht mehr. Die Autoren des Berichtes nehmen an, die hohe Zolpidemdosis hätte hier zu einem ungewöhnlich hohen Plasmaspiegel und in der Folge zu einer akuten Psychose geführt.

Pitner JK et al. J Am Geriatr Soc 1997; 45: 533-4

Halluzinationen

Dem toxikologischen Zentrum in Seattle sind in den Jahren 1996/97 fünf Fälle von visuellen Halluzinationen infolge von Zolpidem gemeldet worden. Alle betroffenen Personen berichteten kurz nach der Einnahme von Zolpidem über visuelle Halluzinationen, welche 1 bis 7 Stunden anhielten. In der Regel wurde Zolpidem seit weniger als einer Woche eingenommen und alle 5 Personen standen zusätzlich unter antidepressiver Therapie.

Gemäss früheren Berichten sind ähnliche, lang anhaltende Episoden mit Halluzinationen bei mindestens 5 weiteren Personen unter Zolpidem in Kombination mit einem Antidepressivum beobachtet worden. Die Autoren vermuten, dass diese unerwünschte Wirkung in erster Linie als Folge einer Interaktion mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern vorkommt.

Elko CJ et al. J Toxicol Clin Toxicol 1998; 36: 195-203

Todesfälle infolge Überdosierung

Eine 36jährige Frau, die wegen einer Psychose und depressiver Symptomatik unter Therapie mit Risperidon (Risperdal®) und

Sertralin (Gladem[®], Zolof[®]) stand, wurde tot in ihrem Bett gefunden. Die Autopsie zeigte ein Lungenödem; die Analyse verschiedener Körperflüssigkeiten ergab sehr hohe Konzentrationen von Zolpidem.

Ähnlich waren die Befunde bei einer 58jährigen Frau, die ebenfalls tot im Bett gefunden wurde. Auch ihr war unter anderem Risperidon verschrieben worden und auch bei ihr fanden sich Zeichen einer massiven Überdosierung von Zolpidem.

Gock SB et al. J Anal Toxicol 1999; 23: 559-62

Hepatotoxizität

Eine 53jährige Frau wurde wegen wiederkehrenden Bauchschmerzen im Universitätsspital Tours (Frankreich) untersucht. Die Patientin hatte im Juli 1996 erstmals Zolpidem eingenommen. Kurz darauf entwickelte sie offenbar Bauchbeschwerden und wurde cholezystektomiert. Im September 1996 nahm sie wegen Schlafstörungen erneut Zolpidem (20 mg abends). Innerhalb von 2 Tagen entwickelte sie plötzlich Oberbauchschmerzen und einen Ikterus, ohne Fieber. Die Patientin stoppte daraufhin das Schlafmittel und war nach 12 Stunden wieder beschwerdefrei. Eine etwas später durchgeführte Blutuntersuchung zeigte hohe Transaminasewerte und eine leichte Erhöhung der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins. Es wurde eine retrograde endoskopische Cholangiographie durchgeführt, die ein normales Resultat ergab. Hepatitis-, Epstein-Barr- und Zytomegalie-Virus-Serologie waren negativ. Nach erneuter Einnahme von Zolpidem im April 1997 traten nochmals akut Oberbauchschmerzen auf. Labortests zeigten auch diesmal eine Erhöhung einzelner Leberenzyme. In der Folge blieb die Frau – ohne Zolpidem – symptomfrei und die Leberwerte waren normal.

Karsenti D et al. Br Med J 1999; 318: 1179

Interaktionen mit Azol-Antimykotika

Azol-Antimykotika sind potente Hemmer des Zytochrom-Isoenzym CYP3A4. Dieses Zytochrom spielt eine wichtige Rolle in der Biotransformation von Zolpidem.

In einer Doppelblindstudie bei 12 Freiwilligen wurde Zolpidem (5 mg) mit Placebo oder mit einem der Azol-Antimykotika Ketoconazol (Nizoral[®]), Itraconazol (Sporanox[®]) oder Fluconazol (Diflucan[®]) zusammen verabreicht. Ketoconazol führte zu einer signifikanten Reduktion der Zolpidem-Clearance und zur Verlängerung der Plasmahalbwertszeit des Schlafmittels. Auch Fluconazol und Itraconazol reduzierten die Zolpidem-Clearance, jedoch nicht in signifikantem Ausmass. Die Interaktion mit Ketoconazol liess sich auch in klinischen Tests (EEG-Aktivität, kognitive Funktionen) nachweisen.

Greenblatt DJ et al. Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 661-71

Wie ein roter Faden geht durch fast alle diese Berichte über Zolpidem-Nebenwirkungen das Thema «Interaktion mit Zytochromen» hindurch. Wahrscheinlich spielt eben in vivo neben CYP3A4 auch CYP2D6 – das von Risperidon und vielen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern gehemmt wird – eine wichtige Rolle für den Metabolismus von Zolpidem. Zolpidem darf nicht überdosiert werden (im Arzneimittelkompendium steht: maximal 10 mg/Tag) und mit anderen Psychopharmaka zusammen ist besondere Vorsicht angezeigt!

ASTEMIZOL

Astemizol gehört zu den sogenannten nicht-sedierenden H₁-Rezeptorantagonisten. Ein aktiver Metabolit von Astemizol hat eine ungewöhnlich lange Eliminationshalbwertszeit von 2 bis 3 Wochen. Herstellung und Vertrieb von Astemizol wurden auf Ende Juli 1999 eingestellt.

Die folgenden Übersichten orientieren über die relative Sicherheit der neueren Antihistaminika:

Horak F, Stubner UP. Drug Saf 1999; 20: 385-401

DuBuske LM. Clin Ther 1999; 21: 281-95

Markenname: Hismanal[®]

Herzrhythmusstörungen

Astemizol gleicht Terfenadin (Teldane[®]) in seinen Auswirkungen auf das QT-Intervall: durch Interaktion oder Überdosierung verursachte hohe Plasmaspiegel führen zur Verlängerung des QT-Intervalls.

In den Jahren 1988 bis 1992 sind unter Astemizol mindestens 44 Fälle schwerer Herz-Kreislaufereignisse (Torsades de pointes, Kammertachykardie, Herzstillstand, plötzlicher Herztod) beobachtet worden. Problematisch sind insbesondere die Interaktionen mit Medikamenten, welche das Zytochrom CYP3A4 hemmen (wichtige Beispiele: Makrolide, Azol-Antimykotika).

Mastey V. Harvard School of Public Health Website 1995. <http://www.hsph.harvard.edu/Organizations/ddil/torsades.html>

Ich bin froh, dass nach Terfenadin nun auch Astemizol verschwindet. Die «unheimliche» QT-Verlängerung durch diese beiden Antihistaminika, die übrigens Frauen zwei- bis dreimal häufiger betrifft als Männer, hat ein Risiko dargestellt, das für ein Symptomatikum nicht tragbar ist.

AMOXICILLIN/CLAVULANSÄURE

In Kombination mit Clavulansäure ist Amoxicillin auch gegenüber vielen Betalaktamase-bildenden Keimen aktiv. Die Amoxicillin/Clavulansäure-Kombination wird in der Schweiz sehr häufig eingesetzt, z.B. zur Behandlung von Infektionen der oberen und unteren Atemwege.

Weitere Informationen zu Amoxicillin/Clavulansäure und Betalaktam-Antibiotika finden Sie in folgenden Texten:

Torres MJ et al. Clin Exp Allergy 1998; 28 (Suppl 4): 25-8

Novelli A et al. J Chemother 1995; 7 (Suppl 1): 25-31

Markenname: Augmentin[®]

Cholestatische Hepatitis und Stevens-Johnson-Syndrom

Ein 37jähriger Mann ohne nennenswerte medizinische Vorgeschichte erhielt wegen einer Pneumonie während 10 Tagen

Amoxicillin/Clavulansäure (3mal täglich 500/125 mg). Nach einem Monat entwickelte er einen Ikterus mit Exanthem und Juckreiz sowie eine zunehmende Müdigkeit. Nachmals 3 Wochen später wurde er ins Spital aufgenommen. Es fand sich ein stark erhöhtes Bilirubin (474 μ mol/l) und eine deutlich erhöhte alkalische Phosphatase. Die übrigen Leberenzyme waren mässig erhöht, die Hepatitisserologie negativ. Anhaltspunkte für andere Ursachen einer Lebererkrankung waren nicht vorhanden. Die Ultraschalluntersuchung zeigte eine Cholelithiasis und die Leberbiopsie eine zentrilobuläre Cholestase. Der Patient wurde zunächst mit einer Verordnung für Ursodeoxycholsäure (Ursofalk® u.a.) entlassen, musste jedoch wenige Tage später wieder ins Spital aufgenommen werden. Jetzt bestand ein akutes Nierenversagen, begleitet von Fieber. Ikterus und Exanthem waren immer noch vorhanden. Ein Hautbiopsie zeigte das Bild eines Erythema multiforme. Trotz hochdosierter Steroidbehandlung entwickelte sich eine toxische epidermale Nekrolyse und die Erkrankung griff auch auf die Schleimhäute über. Der Patient entwickelte eine Sepsis und starb schliesslich an multiplen Organversagen. Der klinische Verlauf, die Laborwerte und die anatomisch-pathologischen Befunde sind mit einer Arzneimittelreaktion vereinbar.

Limauro DL et al. Ann Pharmacother 1999; 33: 560-4

Inzidenz von Leberschäden

Seit 1988 erstmals ein Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Amoxicillin/Clavulansäure und dem Auftreten einer Hepatitis vermutet wurde, sind zahlreiche Fallberichte zur Hepatotoxizität dieser Arzneimittelkombination veröffentlicht worden. Eine retrospektive Kohortenstudie aus Grossbritannien diente dazu, die Inzidenz einer akuten Leberschädigung infolge von Amoxicillin/Clavulansäure festzustellen. Diese Zahl sollte auch mit der entsprechenden Inzidenz unter Amoxicillin allein (Clamoxyl® u.a.) verglichen werden. In den Jahren 1991 und 1992 nahmen in England und Wales etwa 93'000 Personen Amoxicillin/Clavulansäure ein. Die Zahl der Personen, die in derselben Zeit Amoxicillin *allein* einnahmen, betrug rund 360'000. Insgesamt wurden 35 Fälle von akuter idiopathischer Leberschädigung beobachtet. 21 Personen hatten Amoxicillin/Clavulansäure und 14 Personen nur Amoxicillin eingenommen. Unter Amoxicillin allein fand sich bei 50% eine hepatozelluläre Schädigung, unter der Kombination war die Schädigung dagegen meistens (in 76%) cholestatischer Natur. Keiner der Fälle verlief tödlich.

Die Inzidenz einer Leberschädigung unter Amoxicillin/Clavulansäure betrug 1,7 und unter Amoxicillin allein 0,3 auf 10'000 Verschreibungen. Personen, die das Kombinationspräparat einnehmen, sind also einem etwa 6mal grösseren Risiko einer hepatotoxischen Reaktion ausgesetzt als diejenigen unter Amoxicillin allein. Speziell diejenigen, die wiederholt Amoxicillin/Clavulansäure erhielten, waren gefährdet. Da das Risiko auch mit dem Alter zunimmt, muss bei älteren Leuten und wiederholter Verabreichung von Amoxicillin/Clavulansäure mit einem Fall auf 1000 Anwender oder Anwenderinnen gerechnet werden.

García Rodriguez LA et al. Arch Intern Med 1996; 156: 1327-32

Aseptische Meningitis

Eine 76jährige Frau wurde wegen einer Wunde im Bereich der Tibia mit Amoxicillin/Clavulansäure behandelt. Die

vorbestehende Behandlung mit Acetylsalicylsäure, Enalapril (Reniten®) und Levothyroxin (Eltroxin®) wurde in diesem Zusammenhang nicht verändert. Nach 5 Tagen musste sie mit Fieber, Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit ins Kantonsspital Aarau eingeliefert werden. Bei der Untersuchung wurde ein Meningismus festgestellt. Die Lumbalpunktion zeigte eine Pleozytose (vorwiegend Monocyten) und leicht erhöhte Proteinwerte von 0,47 g/l (Norm: 0,15 bis 0,45 g/l), jedoch keine Mikroorganismen. Unter symptomatischer Behandlung erholte sich die Patientin vollständig.

Diese Frau war seit 1992 bereits 2mal wegen den gleichen Symptomen hospitalisiert worden. Beide Male waren die Beschwerden auch schon 1 bis 2 Wochen nach Einnahme von Amoxicillin oder Amoxicillin/Clavulansäure aufgetreten. Die Autoren vermuten, dass die aseptische Meningitis auf eine allergische Reaktion zurückzuführen ist.

Czerwenka W et al. Br Med J 1999; 318: 1521

Nach der Ansicht von Fachleuten verursacht kein anderes der heute gebräuchlichen Antibiotika so häufig hepatotoxische Reaktionen wie Amoxicillin/Clavulansäure.¹ Männer sind offenbar häufiger betroffen als Frauen; die Latenzzeit zwischen Therapiebeginn und Ikterus kann bis zu 7 Wochen dauern. Man muss deshalb zweifellos – besonders bei älteren Leuten und wiederholter Antibiotikatherapie – zu zurückhaltender Verordnung raten.

1 Lewis JH, Zimmerman HJ. Clin Liver Dis 1999; 3: 433-64

Diese Nummer wurde am 22. November 1999 redaktionell abgeschlossen.

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877
e-mail: infomed@infomed.org

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsassistentz: Ariane de Luca, Thomas Koch, Thomas Weissenbach
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 98.- (Studierende Fr. 49.-)
Zweijahresabonnement Fr. 182.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org
© 1999 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.