

Jahrgang 11

Nr. 9

14. Mai 1989

Thrombolyse bei Herzinfarkt (A.-C. Guex)..... 33
Streptokinase – Urokinase – Gewebstreptokinase (TPA) – Anisoylierter Plasminogen-
Streptokinase-Aktivator-Komplex (APSAC) – Blutungen – Acetylsalicylsäure

Übersicht

Thrombolyse bei Herzinfarkt

A.-C. Guex

Manuskript durchgesehen von W. Angehrn und M. Pfisterer

Ein Herzinfarkt entsteht aufgrund einer defizitären Blutversorgung des Herzmuskels. Dies führt zuerst zu einer ungenügenden Sauerstoffversorgung des Gewebes, später zu einer Nekrose. Es wird heute kaum mehr angezweifelt, dass die Thrombosierung eines Herzkranzgefässes die weitaus häufigste Ursache für einen Herzinfarkt darstellt. Die Thrombolyse als Notfallmassnahme hat sich aber erst in den letzten Jahren durchgesetzt, nachdem grosse Studien bewiesen haben, dass der Nutzen einer solchen Therapie die Nachteile tatsächlich übertrifft.

Körpereigene Thrombolyse

Die Thrombolyse ist ein physiologischer Mechanismus. Ihre Aufgabe besteht darin, Strömungshindernissen in den Blutgefässen vorzubeugen, indem sie entstehende Gerinnsel auflöst. Gewebsschaden und Zelluntergang setzen Aktivatoren frei. Diese führen über komplexe Reaktionen schliesslich zur Fibrinbildung. Gleichzeitig werden Fibrinolyseaktivatoren (z. B. Gewebstreptokinase) freigesetzt. Diese katalysieren in einem Gegenregulierungsmechanismus die Umwandlung von inaktivem Plasminogen zu Plasmin. Fibrin wird unter der Einwirkung von Plasmin in Fibrinolyseprodukte übergeführt, die mit der Blutzirkulation abtransportiert werden.

Eine unphysiologische Erhöhung der Plasminbildung führt zu einem generalisierten Fibrinabbau. Dadurch werden sowohl thrombotische Gefässverschlüsse als auch Gerinnsel nach traumatischen Läsionen aufgelöst. Durch die Lyse traumatisch bedingter Gerinnsel an Gefässwänden

entstehen Lecks, durch die Blutungen austreten können. Durch die gleichzeitig stattfindende, auch plasminbedingte Fibrinolyse entsteht eine Gerinnungsstörung, welche die Blutungsgefahr noch zusätzlich erhöht. Auch hemmen die entstehenden Fibrinolyseprodukte eine erneute Blutgerinnung.

Reperusionsstrategien beim akuten Myokardinfarkt

Durch die endogene Aktivierung des Fibrinolysesystems werden innerhalb 24 Stunden nach einem Herzinfarkt etwa 45% der zuvor verschlossenen Gefässe rekanalisiert.¹ Diese spontane Wiedereröffnung der Koronargefässe erfolgt aber in der Regel zu spät, um eine Myokardnekrose zu verhindern.

Da ein nicht mehr durchbluteter Myokardbezirk schon innerhalb 2 bis 3 Stunden einen irreversiblen Schaden nehmen kann, sollte eine thrombuspezifische Therapie so früh wie möglich erfolgen.

Nach einem akuten Verschluss einer Koronararterie bewirkt eine frühzeitige Rekanalisation des Gefässes eine Reperfusion des bedrohten Areals, eine Begrenzung der Nekrose und dadurch eine Verringerung der Infarkt mortalität. Durch den rechtzeitigen Beginn einer thrombolytischen Therapie können Komplikationen des Herzinfarktes wie Rhythmusstörungen und Herzinsuffizienz vermindert werden.

Grundsätzlich kann beim akuten Myokardinfarkt auch eine Ballonkatheterdilatation zu guten Resultaten führen; der Wert dieser Methode ist noch umstritten.²

Thrombolytika

Applikationsarten

Thrombolytika können sowohl intravenös (systemisch) als auch thrombusnah (intrakoronar) angewendet werden. Eine Studie zeigte auf, dass unter intrakoronarer Applikation von Streptokinase 86% vollständig verschlossener Gefässe innerhalb von 60 Minuten reperfundiert werden konnten.³ Diese Therapieform kann jedoch nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden, da sie ein Herzkatheterlabor mit permanentem Bereitschaftsdienst

erfordert. Der grösste Teil der Infarktpatienten kann innerhalb nützlicher Frist kein solches Zentrum erreichen, so dass diese Methode einer Minderheit vorbehalten bleibt. Zudem verzögert die vor einer intrakoronaren Lyse obligatorische Koronarangiographie den Therapiebeginn. Schliesslich erhöht die für die Angiographie benötigte arterielle Punktion das Blutungsrisiko erheblich.⁴

Vergleich der verschiedenen Thrombolytika

Die heute erhältlichen Thrombolytika unterscheiden sich insbesondere in Plasmahalbwertszeit, antigenen Eigenschaften und Thrombusspezifität, siehe Tabelle 1.

Streptokinase und Urokinase werden als «Thrombolytika der ersten Generation» bezeichnet. Sie sind kaum thrombusspezifisch. Sie aktivieren in gleicher Weise zirkulierendes und fibrin gebundenes Plasminogen und führen so zu einer systemischen Lyse. Als «Thrombolytika der zweiten Generation» werden Gewebsplasminogenaktivator (TPA), anisoylierter Plasminogen-Streptokinase-Aktivatorkomplex (APSAC) und Prourokinase (nicht im Handel) bezeichnet, da sie vor allem fibrin gebundenes Plasminogen aktivieren und so eine gewisse Thrombusspezifität aufweisen.

Tabelle 1: Synops der in der Schweiz erhältlichen Thrombolytika

Medikamente (Markennamen)	Übliche Dosierung	Applikationsdauer (Min.)	Wirkung als Antigen	Kosten* (sFr.)
Streptokinase (Kabikinase®)	1,5 Mio IE	60	+	280 – 380
Urokinase (Ukidan®)	2 oder 3 Mio IE	5	-	870 – 1200
APSAC (Eminase®)	30 IE	5	+	1400
TPA (Actilyse®)	100 mg	90	-	1600 – 2000

* Medikamentenkosten für eine Lyse. Die Angaben zeigen nur die Grössenordnung, da die Preise stark variieren.

Klinische Studien

Der Erfolg der thrombolytischen Therapie wurde am eindrücklichsten in denjenigen Studien gezeigt, welche die Mortalitätsenkung als Erfolgsparameter gewählt hatten. In vielen Studien wurden jedoch andere Parameter (Reperfusion oder Durchgängigkeit des betroffenen Gefässes, Enzymmuster, Funktion des linken Ventrikels) gewählt. Aus diesem Grund, und weil zusätzlich noch unterschiedliche Einschlusskriterien und Zusatzmedikation (Heparin und/oder Acetylsalicylsäure) bestanden, können die Resultate der einzelnen Studien nicht direkt miteinander verglichen werden. Der heutige Wissensstand findet sich in verschiedenen Übersichtsarbeiten dargestellt.⁵

Streptokinase

Streptokinase (z.B. Kabikinase®) ist das Produkt beta-hämolysierender Streptokokken der Gruppe C. Als kör-

fremdes Protein wirkt sie allergen, kann zu einer Hypotonie führen und soll deshalb nicht als Bolus injiziert oder über längere Zeit infundiert werden.

Die Wirkung tritt erst verzögert ein, nachdem die individuell unterschiedlichen Antikörperspiegel abgesättigt worden sind. Die antigene Wirkung von Streptokinase bewirkt auch eine Erhöhung des Antikörpertiters. Eine erneute Streptokinase-Applikation darf deshalb frühestens nach 6 Monaten erfolgen.¹

Für die Therapie des akuten Herzinfarktes werden 1,5 Mio IE in einem Zeitraum von 60 Minuten infundiert; die Wirkungsdauer beträgt etwa 2 Stunden.

Streptokinase ist das Thrombolytikum, dessen Wirksamkeit bei Herzinfarkt zurzeit am besten dokumentiert ist. In zwei grossen Studien wurde der Einfluss der Streptokinase auf die Mortalität untersucht:

In der ISIS II (Second International Study of Infarct Survival), einer Multizenter-Doppelblindstudie, wurden 17'187 Patienten durch zweifache Randomisierung in vier Gruppen aufgeteilt: eine Placebogruppe, eine Acetylsalicylsäuregruppe (mit 160 mg Acetylsalicylsäure pro Tag während 30 Tagen), eine Streptokinasegruppe (1,5 Mio IE als Infusion über 1 Stunde) und eine Gruppe mit Acetylsalicylsäure plus Streptokinase. Die mittlere Dauer vom Auftreten der Schmerzen bis zum Therapiebeginn betrug 5 Stunden. Die besten Ergebnisse zeigte die Kombination von Streptokinase mit Acetylsalicylsäure: fünf Wochen nach dem Infarkt betrug die Mortalität in dieser Gruppe 8,0% gegenüber 13,2% in der Placebogruppe. Aber auch mit Streptokinase allein ergab sich eine signifikante Reduktion der Mortalität gegenüber der Placebogruppe.⁶

In der GISSI-Studie (Gruppo italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarto miocardico), wurde die Wirkung von Streptokinase an 11'806 Patienten, die innerhalb 12 Stunden nach Infarkt behandelt werden konnten, untersucht. Es erfolgte keine generelle Zusatztherapie; etwa 40% der Patienten erhielten Heparin und etwa 14% einen Thrombozytenaggregationshemmer. Mit Streptokinase behandelte Patienten hatten innerhalb der ersten 3 Wochen eine Mortalität von 10,7%; in der Placebogruppe betrug die Mortalität 13%.⁷

Die Streptokinase vermag auch die linksventrikuläre Funktion günstig zu beeinflussen: drei Wochen nach dem Infarkt betrug die linksventrikuläre Auswurf-Fraktion 59%, wenn Streptokinase angewandt worden war (in der Placebogruppe: nur 53%).⁸

Urokinase

Urokinase (Ukidan®) ist eine zweikettige Serinprotease. Sie wird aus humanem Urin, aus Gewebekulturen oder gentechnologisch gewonnen. Sie ist nicht allergen und kann somit als Bolus innerhalb von 3-5 Minuten injiziert werden. Die Wirkungsdauer beträgt 4-6 Stunden.

In einer randomisierten Multizenter-Studie mit 125 Patienten wurde der Prozentsatz der perfundierten Gefässe unter 70 mg TPA und 3 Mio IE Urokinase verglichen. Beide Substanzen erwiesen sich als etwa gleich wirksam (68% unter TPA gegenüber 63% unter Urokinase nach 90

Minuten und 71,5% gegenüber 74,6% nach 24 Stunden).⁹ Studien, bei welchen der Einfluss von Urokinase auf die Mortalität untersucht worden wäre, liegen nicht vor.

Anisoylierter Plasminogen-Streptokinase-Aktivator-Komplex (APSAC)

APSAC (internationaler Name: Anistreplase, Eminase®), ist ein Komplex, bei dem das aktive Zentrum durch eine Anisoyl-Gruppe blockiert ist. Er besitzt eine geringere antigene Wirkung als Streptokinase und zeigt eine gewisse Thrombusspezifität. Erst durch allmähliche Abspaltung der Anisoyl-Gruppe erlangt der Komplex enzymatische Aktivität. APSAC hat eine längere Halbwertszeit als Streptokinase allein und wird, wie die Streptokinase, nicht durch endogene Plasmininhibitoren gehemmt. Die Dosierung beim akuten Herzinfarkt beträgt 30 IE; diese werden als Kurzinfusion über 5 Minuten appliziert.

APSAC wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie (AIMS-Studie) anhand der Mortalitätsenkung bei 1004 Patienten geprüft, die innerhalb 6 Stunden nach Infarkt in die Studie eingeschlossen werden konnten. Nach 30 Tagen konnte in der Verumgruppe eine Mortalitätsreduktion von 12,2% auf 6,4% beobachtet werden.¹⁰ In einer Multizenterstudie wurde APSAC (intravenös) mit intrakoronar applizierter Streptokinase anhand der Reperfusionrate verglichen. 240 Patienten wurden – nach angiographisch bestätigtem Koronararterienverschluss – innerhalb 6 Stunden behandelt. Unter APSAC waren nach 90 Minuten 51% der Herzkranzgefäße wieder durchgängig gegenüber 60% 60 Minuten nach intrakoronarer Streptokinase.¹¹

Gewebsplasminogenaktivator (TPA)

Der Gewebsplasminogenaktivator (Tissue-type Plasminogen-Activator = TPA, internationaler Name: Alteplase, Actilyse®), ist identisch mit dem körpereigenen Gewebsplasminogenaktivator. Er ist eine einkettige Serinprotease und wird im Kreislauf durch Plasmin in eine zweikettige Form umgewandelt. Er wird physiologischerweise aus dem Endothel freigesetzt und kann gentechnologisch hergestellt werden. TPA weist eine Thrombusspezifität auf, da er sich spezifisch an fibrin gebundenes Plasminogen bindet und erst in diesem Komplex eine Aktivität entwickelt. Trotzdem zeigte die TIMI I-Studie, dass das Risiko, eine Blutung zu entwickeln, gleich hoch war wie bei Streptokinase.¹² Die Wirkungsdauer von TPA ist wegen seiner physiologischen Inhibitoren sehr kurz. Deshalb sollte er nach einer Bolusgabe noch über 90 Minuten weiter infundiert werden.

Die klinische Wirkung von TPA ist gut dokumentiert. Seine Wirksamkeit in der Mortalitätsenkung wurde u.a. in den folgenden zwei Studien belegt:

In der ASSET-Studie (Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis) wurde TPA (100 mg) doppelblind an 5011 Patienten mit Placebo verglichen. Alle Patienten erhielten Heparin als Zusatzmedikation, jedoch keine Acetylsalicylsäure. Der Therapiebeginn erfolgte innerhalb 5 Stunden nach dem Infarkt ereignis. Nach einem Monat betrug die

Mortalitätsrate in der TPA-Gruppe 7,2% gegenüber 9,8% in der Placebogruppe.¹³

In einer kleineren Doppelblindstudie wurden unter TPA noch bessere Ergebnisse in der Senkung der Infarkt mortalität beobachtet. 721 Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt und, innerhalb 5 Stunden nach Infarktbeginn, entweder mit Placebo oder mit 100 mg TPA behandelt. Alle Patienten erhielten zusätzlich Acetylsalicylsäure (bei Therapiebeginn 250 mg, später 75-125 mg/Tag) und Heparin (als Bolus unmittelbar vor Studienbeginn). Die Mortalität in der Verumgruppe lag nach 14 Tagen bei 2,8% gegenüber 5,7% in der Placebogruppe; nach 3 Monaten betrug die Mortalität in der TPA-Gruppe 5,1% und in der Placebogruppe 7,9%.¹⁴

In der Studie der National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group wurde neben der Durchgängigkeit der vom Infarkt betroffenen Koronararterie auch die linksventrikuläre Auswurf-Fraktion als Wirksamkeitskriterium für TPA gewertet. Eine Woche nach Infarkt betrug die linksventrikuläre Auswurf-Fraktion in der TPA-Gruppe 57,7%, in der Placebogruppe jedoch nur 51,7%.¹⁵

Prourokinase

Prourokinase wird ebenfalls gentechnologisch hergestellt und gleicht in ihrer Wirkung dem TPA. Die Substanz ist noch vergleichsweise wenig dokumentiert.

In der PRIMI-Studie wurde an 401 Patienten die Durchgängigkeit der vom Infarkt betroffenen Koronararterie zu verschiedenen Zeiten als Wirksamkeitskriterium für die Prourokinase (80 mg als Infusion über 60 Minuten) gewertet. Verglichen wurde sie mit Streptokinase (1,5 Mio IE über 60 Minuten). Nach 90 Minuten waren unter Prourokinase 71,2% der Gefäße perfundiert gegenüber 63,9% unter Streptokinase (kein signifikanter Unterschied).¹⁶

Unerwünschte Wirkungen

Eine gefürchtete Komplikation der Lysetherapie ist die Hirnblutung, wobei in den Studien oft nicht unterschieden wurde, ob es sich tatsächlich um eine intrakranielle Blutung nach Lyse oder um eine Thromboembolie nach Herzinfarkt handelte. Unter konventioneller Therapie tritt bei 0,5 bis 1,7% der Patienten ein Hirnschlag (Blutung oder Embolie) auf. Zwei grosse Studien.^{6,13} haben gezeigt, dass der Tod durch Hirnschlag bei Patienten während oder nach einer thrombolytischen Therapie etwa gleich oft auftritt wie bei den Kontrollgruppen.

Häufiger als Gehirnblutungen treten Blutungen an Einstichstellen oder im Bereich von Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt auf. Hier liegt das Blutungsrisiko für die intravenöse Thrombolyse bei etwa 8%.¹⁷

Bei Streptokinase und APSAC besteht wegen der antigenen Eigenschaften zusätzlich noch die Gefahr, eine anaphylaktische Reaktion oder eine Hypotonie zu entwickeln. Hat der Patient schon vor der Therapie eine Hypotonie oder liegt die letzte Streptokinase-Applikation weniger als 6 Monate zurück, sollte eine Thrombolyse mit Urokinase oder TPA durchgeführt werden.

Oft werden die sogenannten Reperfusionen-Arrhythmien erwähnt. Diese stellen aber kaum grössere Probleme dar als andere Arrhythmien in der akuten Infarktphase.

Die wichtigsten Kontraindikationen der Thrombolyse sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Interaktionen: Die gleichzeitige Anwendung von Thrombolytika und Heparin und/oder Acetylsalicylsäure erhöht möglicherweise das Blutungsrisiko. Andererseits ist in mehreren Studien gezeigt worden, dass eine solche Zusatzmedikation die Prognose der Patienten deutlich verbessert.^{6,14}

Ergänzende Massnahmen

Ein Problem der Thrombolyse ist das Verbleiben einer Reststenose und die Gefahr des Reinfarktes. Diesem versucht man mit prophylaktischer Acetylsalicylsäure- und/oder Heparin-gabe oder mit einer verlängerten, niedrig dosierten TPA-Applikation zu begegnen. Bleibt eine symptomatische Reststenose auch noch Tage nach dem Infarkt bestehen, kann als Wahleingriff eine Ballonkatheterdilatation durchgeführt werden.

Beim Auftreten massiver Blutungen unter TPA braucht wegen der kurzen Halbwertszeit kein Antifibrinolytikum appliziert zu werden. Bei grossem Blutverlust wird die Gabe von Frischblut oder Frischplasma empfohlen. Treten Blutungen unter längerwirkenden Thrombolytika auf, muss ein Antifibrinolytikum gegeben werden.

Schlussfolgerungen

Es ist heute nachgewiesen, dass eine frühzeitige Thrombolyse die Prognose eines beginnenden Herzinfarktes eindeutig verbessert. Damit ist die Zeit zwischen Symptombeginn und Therapie zu einem entscheidenden Faktor in der Prognose des Herzinfarktes geworden. Die besten Resultate werden erreicht, wenn Thrombolytika innerhalb der ersten drei Stunden verabreicht werden. Alle Spitäler, die Patienten mit Herzinfarkt behandeln, sollten deshalb für eine notfallmässige Thrombolyse eingerichtet sein. Dagegen ist noch zu wenig klar, ob eine solche Therapie schon vor der Spitaleinweisung begonnen werden soll. Sicher ist es wesentlich, dass bei Infarktverdacht keine Zeit verloren geht. Es fällt schwer, beim heutigen Wissensstand einem Thrombolytikum eindeutig den Vorzug zu geben. Die Anwendung von Streptokinase ist vor allem dann indiziert, wenn die Behandlung innerhalb von vier Stunden begonnen werden kann.¹⁹ Als wichtigste Alternative kommt TPA in Betracht. Dieses Medikament ist ebenfalls gut dokumentiert, besitzt keine antigenen Eigenschaften, ist aber teuer.

In kleineren Studien erwies sich TPA der Streptokinase als überlegen. Erst die Resultate der zwei grossen Studien, die zurzeit laufen (GISSI II und ISIS III), werden in dieser Hinsicht eine zuverlässige Aussage erlauben. Heute wird die Streptokinase – nicht zuletzt wegen ihres günstigen Preises – von vielen Klinikern als Thrombolytikum der ersten Wahl angewendet.

APSAC ist zur Zeit noch nicht so gut dokumentiert, hat jedoch den Vorteil, dass er als Bolus appliziert werden

Tabelle 2: Kontraindikationen¹⁸

- Kürzlich abgelaufener zerebraler Insult
- Gastrointestinale oder urogenitale Blutungen während der letzten 3 Monate, Ulkusanamnese oder Gastritis
- Bekannte hämorrhagische Diathese oder Antikoagulation
- Grössere chirurgische Eingriffe während der letzten 2 Monate
- Schwere Lebererkrankung
- Proliferative diabetische Retinopathie
- Systolischer Blutdruck über 200 mm Hg trotz Behandlung
- Wiederbelebung mit Herzmassage oder andere bedeutsame Blutungsrisiken*
- Schwangerschaft

* Ein wenige Tage oder Wochen zurückliegendes Schädelhirntrauma und Hirnbasisaneurysmen stellen eine zusätzliche Gefahr für Hirnblutungen unter Thrombolysetherapie dar.

kann. Urokinase und Prourokinase haben noch keinen Platz in der Routine-Thrombolyse beim Herzinfarkt.

Ein bedeutsames «Nebenprodukt» der Thrombolytika-Studien ist die Feststellung, dass die Acetylsalicylsäure möglicherweise auch in der akuten Infarktphase zur Mortalitätssenkung beitragen kann.

Literatur

- 1 M. Riess und K. Werdan: Münch. Med. Wschr.131: 233, 1989
- 2 D.R. Holmes et al: JAMA261: 2109, 1989
- 3 R. v. Essen et al.: Dtsch. Med. Wschr.110: 570, 1985
- 4 A.G. Fennerty et al.: Chest95: 88S, 1989
- 5 A.J. Tiefenbrunn und B.E. Sobel: Fibrinolysis3: 1, 1989
- 6 Second International Study of Infarct Survival (ISIS II): Lancet 2: 349, 1988
- 7 Gruppo italiano per lo studio della streptochinasi nell' infarto miocardico (GISSI): Lancet1: 397, 1986
- 8 H.D. White et al: N. Engl. J. Med.317: 850, 1987
- 9 K.L. Neuhaus et al.: Klin. Wschr.66 (Suppl XII): 102, 1988
- 10 AIMS Trial Study Group: Lancet1: 545, 1988
- 11 J.L. Anderson et al: J. Am. Coll. Cardiol.11: 1153, 1988
- 12 J.H. Chesebro et al.: Circulation76: 142, 1987
- 13 R.G. Wilcox et al.: Lancet2: 525, 1988
- 14 F. Van de Werf und A.E.R. Arnold: Br. Med. J297: 1374, 1988
- 15 National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group: Lancet 1: 203, 1988
- 16 PRIMI Trial Study Group: Lancet1: 863, 1989
- 17 D.P. Faxon: J. Am. Coll. Cardiol.12: 52A, 1988
- 18 Schweiz. Ges. für Kardiologie, Innere Medizin und Intensivmedizin: Schweiz. Ärzteztg.70: 22, 1989
- 19 E. Rapaport: N. Engl. J. Med.320: 861, 1989

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. W. Angehrn, Medizinische Klinik B, Kantonsspital, CH-9007 St. Gallen

PD Dr. M. Pfisterer, Abteilung für Kardiologie, Dept. Innere Medizin, Kantonsspital, CH-4031 Basel

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Anne-Catherine Guex, Ulf Käsemödel, Urs Peter Masche
Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)
Verlagsmitarbeiter: Remo De Toffol, Susanne Schibenegg
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),
Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG
© 1989 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.