

# pharma-kritik

AZ 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 10	Nr. 5	14. März 1988
Mesalazin und Olsalazin (UP. Masche) .....		17
5-Aminosalicylsäure – Sulfasalazin – Entzündliche Darmerkrankungen – Colitis ulcerosa – Morbus Crohn – Rektale Behandlung – Rezidivprophylaxe		
Strictly Confidential (E. Gysling).....		19

## Synopsis

### Mesalazin und Olsalazin

UP. Masche

Mesalazin (Asacol<sup>®</sup>, Salofalk<sup>®</sup>) und Olsalazin (Azodisal, Dipentum<sup>®</sup>) werden zur Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, speziell der Colitis ulcerosa, verwendet.

#### Chemie/Pharmakologie

*Mesalazin* ist der neue chemische Kurzname für 5-Aminosalicylsäure (5-ASA), in *Olsalazin* sind zwei 5-Aminosalicylsäure-Moleküle über eine Azoverbindung miteinander verknüpft. *Sulfasalazin* (Salazosulfapyridin, Salazopyrin<sup>®</sup>), seit Jahrzehnten zur Therapie und Prophylaxe von Colitis-ulcerosa-Schüben eingesetzt, wird im Dickdarm durch Bakterien in Mesalazin (5-ASA) und in das Sulfonamid Sulfapyridin gespalten. Das Sulfonamid ist wahrscheinlich für die Mehrzahl der Sulfasalazin-Nebenwirkungen verantwortlich. Mesalazin gilt heute als die pharmakologisch aktive Komponente von Sulfasalazin. Möglicherweise besitzt Sulfasalazin aber auch eigene, von Mesalazin unabhängige Effekte.<sup>1</sup>

Die Wirkung von Mesalazin wird einer überwiegend lokalen Entzündungshemmung zugeschrieben. Man weiss nicht sicher, ob dabei eine Beeinflussung von Entzündungsmediatoren (Prostaglandinen, Leukotrienen) eine Rolle spielt. Potente Prostaglandinsäure-Hemmer wie Indometacin wirken jedenfalls bei Colitis ulcerosa nicht.<sup>2</sup>

#### Pharmakokinetik

Gewöhnliches Mesalazin (5-ASA) wird nach oraler Gabe bereits im Magen oder Dünndarm resorbiert. Die Substanz muss deshalb, um in die unteren Darmabschnitte zu gelangen, entweder in spezieller galenischer Form, als «Prodrug» (Olsalazin, Sulfasalazin) oder rektal verabreicht werden.

Mesalazin wird zu einem grossen Teil im Darm und in der Leber azetyliert; der genetisch determinierte Azetylatorstatus spielt dabei keine Rolle. Die Halbwertszeit beträgt 40 bis 90 Minuten.<sup>2</sup> Ob der Metabolit Acetyl-5-Aminosalicylsäure eine eigene pharmakologische Wirkung hat, wird kontrovers beurteilt.

Für die *perorale* Behandlung stehen in der Schweiz zwei verschiedene Mesalazin-Zubereitungen zur Verfügung, die beide den Wirkstoff verzögert freisetzen: Bei Asacol<sup>®</sup> sind die Tabletten mit einer Akrylharz-Hülle beschichtet, bei Salofalk<sup>®</sup> mit Natriumcarbonat und Glycin gepuffert und magensaftresistent lackiert. Mit Asacol<sup>®</sup> wurden 20%, mit Salofalk<sup>®</sup> 44% einer oral eingenommenen Mesalazindosis im Urin wiedergefunden (vor allem in Form von Acetyl-5-Aminosalicylsäure). Die mittleren Mesalazin-Plasmakonzentrationen waren jedoch mit beiden Mitteln vergleichbar.<sup>2</sup> (Die Werte stammen aus kleinen Studien, so dass man aus den unterschiedlichen Resorptionsraten keine voreiligen Schlüsse ziehen darf.) Mit diesen retardierten Präparaten sind maximale Plasmaspiegel nach etwa 5 Stunden zu erwarten.

Wenn man Mesalazin *rektal* verabreicht (Suppositorien, Einläufe), gelangt durchschnittlich etwas weniger in den systemischen Kreislauf, dagegen wird die Konzentrationspitze schon nach 1 Stunde erreicht.<sup>3</sup>

*Olsalazin* wird nur in Spuren resorbiert (und mit einer Halbwertszeit von 1 bis 2 Wochen eliminiert<sup>4</sup>), der Rest gelangt unverändert in den Dickdarm, was bei 10 kolektomierten Ileostoma-Trägern nachgewiesen wurde.<sup>5</sup> Im Kolon wird *Olsalazin* von Bakterien in die aktive Substanz *Mesalazin* gespalten, davon wird bis zu einem Viertel resorbiert.<sup>4</sup> Ob – wie bei *Sulfasalazin*<sup>3</sup> – eine beschleunigte Darmassage oder eine Antibiotikatherapie auch bei *Olsalazin* die Spaltung der Azobindung beeinflusst, ist nicht untersucht.

Man muss damit rechnen, dass sich vor allem mit den oralen *Mesalazin*-Präparaten höhere *Mesalazin*-Plasmaspiegel ergeben als mit *Sulfasalazin*.<sup>2</sup>

## Klinische Studien

### *Mesalazin rektal*

86 Patienten mit linksseitiger, leichter bis mittelschwerer *Colitis ulcerosa* erhielten doppelblind täglich einen Einlauf mit 4 g *Mesalazin* oder 100 mg Hydrocortison. Eine eventuelle *Sulfasalazin*-Erhaltungstherapie (2 g/Tag peroral) wurde während der Studie weitergeführt. In der zweiwöchigen Behandlung wirkte *Mesalazin* – klinisch, endoskopisch und histologisch beurteilt – signifikant besser als das Steroid.<sup>6</sup> Einschränkend muss bemerkt werden, dass *Mesalazin* relativ hoch dosiert wurde und dass man den Hydrocortison-Einlauf mit Kohle färbte (damit sich beide Einläufe gleich dunkel präsentierten), was die Resorption verändert haben mag.

In einer offenen Studie (23 Patienten mit *Colitis ulcerosa*, 9 mit *Morbus Crohn*) wurden *Mesalazin*-Suppositorien (1,5 g/Tag), *Sulfasalazin*-Kapseln (3 g/Tag) und *Sulfapyridin* verglichen. Die Remissionsrate war nach 6 Wochen in der *Mesalazin*-Gruppe am grössten, der Unterschied zu *Sulfasalazin* aber gering; *Sulfapyridin* nützte kaum etwas. Die Patienten mit *Morbus Crohn* sprachen auf alle 3 Mittel weniger an als diejenigen mit *Colitis ulcerosa*.<sup>7</sup>

Ausserdem wird von 6 Fällen mit *Colitis ulcerosa* berichtet, die auf *Sulfasalazin* und Steroide nicht, auf *Mesalazin*-Einläufe aber mit einer deutlichen Besserung reagiert haben.<sup>8</sup>

### *Mesalazin oral*

57 Patienten mit *Colitis ulcerosa* erhielten doppelblind entweder die mit dem Akrylharz beschichteten *Mesalazin*-Tabletten (*Asacol*<sup>®</sup>, mittlere Dosis: 2,7 g/Tag) oder *Sulfasalazin* (mittlere Dosis: 2,3 g/Tag; dies entspricht einer *Mesalazin*-Dosis von 0,9 g/Tag). In beiden Gruppen trat während der halbjährigen Behandlung bei etwa einem Fünftel der Patienten ein Rezidiv auf. *Mesalazin* erwies sich in der Erhaltungstherapie als gleichwertig, war allerdings, wie bereits angedeutet, im Vergleich zu *Sulfasalazin* höher dosiert.<sup>9</sup> Eine vorangegangene Studie, die bei sonst gleichem Protokoll ungefähr die Hälfte der obengenan-

ten *Mesalazin*-Dosis verwendete, ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Rückfallrate.<sup>10</sup>

In einer offenen Studie behandelte man je 30 Patienten, die an *Colitis ulcerosa* oder *Morbus Crohn* litten, 8 Wochen lang mit *Mesalazin*-Retardtabletten (*Salofalk*<sup>®</sup>, 1,5 g/Tag) bzw. mit *Sulfasalazin* (3 g/Tag). Ausser dass *Morbus Crohn*-Patienten auf *Mesalazin* etwas besser ansprachen als auf *Sulfasalazin*, fand man keinen bedeutenden Wirkungsunterschied. Die Aussagekraft dieser Studie ist insofern eingeschränkt, als einige Patienten zusätzlich *Methylprednisolon* bekamen.<sup>11</sup>

Weil die Retardpräparate bereits in den oberen Darmabschnitten *Mesalazin* freisetzen, verabreichte man 50 Patienten mit einem *im Dünndarm lokalisierten Morbus Crohn* doppelblind *Mesalazin* (*Pentasa*<sup>®</sup> [in der Schweiz nicht verfügbar], 1,5 g/Tag) oder Placebo: Das mit *Mesalazin* erreichte Resultat war nur minim besser.<sup>12</sup>

### *Olsalazin*

In einer doppelblinden Studie erhielten 57 Patienten, bei denen ein *Colitis-ulcerosa*-Schub aufgetreten war, *Einläufe* mit *Olsalazin*. Nach 2 Wochen unterschied sich das Ergebnis von dem der Placebo-Gruppe nicht signifikant. In einem zweiten, anschliessenden Versuch über 2 Wochen (40 Patienten) wirkte *Olsalazin peroral* (2 g/Tag) signifikant besser als Placebo. Am augenfälligsten war, dass sich unter Placebo die Krankheit bei wesentlich mehr Patienten verschlechterte.<sup>13</sup>

*Olsalazin* wurde noch in weiteren doppelblinden Placebostudien bei *Colitis-ulcerosa*-Patienten geprüft: Mit 3 verschiedenen Dosierungen (0,75, 1,5 und 3 g/Tag) konnte gezeigt werden, dass *Olsalazin* dosisabhängig wirkt,<sup>14</sup> und während einer sechsmonatigen Behandlung war bei 101 Patienten die Rückfallrate mit *Olsalazin* signifikant geringer.<sup>15</sup>

Die Herstellerfirma erwähnt eine kontrollierte Vergleichsstudie mit *Sulfasalazin*, die aber bisher nicht publiziert worden ist. So kann man nur indirekt, das heisst anhand der Placebostudien, abschätzen, dass die Wirksamkeit von *Olsalazin* und *Sulfasalazin* ungefähr identisch ist.

## Unerwünschte Wirkungen

Insgesamt 87 Patienten, bei denen *Sulfasalazin* zu allergischen Reaktionen oder anderen Nebenwirkungen geführt hatte, verordnete man *Mesalazin* (*Asacol*<sup>®</sup>, 0,8 bis 1,6 g/Tag peroral). Wegen gastrointestinaler Beschwerden, allergischer Reaktionen sowie je einmal wegen einer Erhöhung der Leberenzyme und einer Leukopenie musste *Mesalazin* bei 16 Patienten abgesetzt werden.<sup>16,17</sup> Besondere Vorsicht mit *Mesalazin* sei bei den Patienten geboten, die bereits auf *Sulfasalazin* mit einer generalisierten Allergie reagiert hätten.<sup>17</sup>

In 5 Fällen, die mit Sulfasalazin und zum Teil mit Steroiden gut eingestellt waren, führte der Wechsel von Sulfasalazin auf Mesalazin zu einer Exazerbation der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung.<sup>18</sup> Bei Ratten erwies sich Mesalazin in sehr hohen Dosen als nephrotoxisch. Ob schon beim Menschen bis anhin Anhaltspunkte für Nierenschädigungen fehlen, wird geraten, Mesalazin bei eingeschränkter Nierenfunktion vorsichtig zu dosieren.

In zwei Studien ist auch *Olsalzin* (1 g/Tag) total 181 Patienten gegeben worden, die Sulfasalazin nicht toleriert hatten. In 15 Fällen musste Olsalazin wegen einer Diarrhoe gestoppt werden, und bei einem Patienten trat ein Hautausschlag und eine Arthralgie auf.<sup>15,16</sup> Olsalazin ändert möglicherweise die Sekretionsverhältnisse im Darm und verursacht so Durchfälle.<sup>19</sup>

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Von *Mesalazin* werden bei akuten Schüben bis zu 4 g/Tag, in der Erhaltungstherapie im Mittel etwa 1 g/Tag gegeben. Rektale Applikationen sind für akute Schübe gedacht, orale mehr zur Erhaltungstherapie. Angeboten werden Tabletten (*Asacol*®: 0,4 g; *Salofalk*®: 0,25 und 0,5 g), Suppositorien und Klysmen (*Salofalk*®: 0,25 und 0,5 g; 4 g); nicht alle Dosierungen sind kassenzulässig. *Mesalazin* (2 g/Tag) kostet mit Tabletten 110 bis 120 Franken im Monat, mit Zäpfchen über 190 Franken. *Olsalazin* (*Dipentum*®) ist (nicht-kassenzulässig) als Kapseln zu 0,25 g erhältlich, von denen täglich bis zu 12 verordnet werden können. Mit einer Tagesdosis von 2 g kostet Olsalazin 180 Franken monatlich.

Als Kontraindikationen für 5-Aminosalicylsäure-Präparate werden Schwangerschaft, Stillperiode und eine Salicylatüberempfindlichkeit bezeichnet.

### Kommentar

*Die – spärlichen – bisherigen Studienergebnisse lassen annehmen, dass Mesalazin und Olsalazin für die Therapie und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa so wirksam sind wie Sulfasalazin; ein positiver Effekt beim Morbus Crohn ist bislang nicht gesichert. Zudem werden Mesalazin und Olsalazin offenbar von einigen Patienten besser vertragen als die Standardsubstanz. Solange aber ein Patient Sulfasalazin gut toleriert, ist es nach der heutigen Einschätzung nicht sinnvoll, zur Rezidivprophylaxe auf eines der neuen Präparate zu wechseln. Kontrollierte Vergleichsstudien mit Sulfasalazin sind kaum vorhanden, und angesichts der Hinweise aus Tierversuchen ist zu wenig untersucht, wie sich eine längerdauernde Erhaltungstherapie mit Mesalazin oder Olsalazin auf die Nieren auswirkt. Es stimmt auch nicht, dass sich die Behandlung mit Mesalazin verbilligt, wie es der Salofalk®-Hersteller mit dem Satz «Weil weniger Tabletten mehr bringen. Und weniger kosten» diskret andeutet. Diese Vorbehalte gelten weniger für die rektalen Mesalazin-Verabreichungsformen, die bei akuten Colitis-ulcerosa-Schüben eine wertvolle Alternative zu Sulfasalazin zu sein scheinen.*

### Literatur

- 1 Editorial: *Lancet* 1: 1299, 1987
- 2 S. Bondesen et al.: *Acta Med. Scand.* 221: 227, 1987
- 3 U. Klotz: *Clin. Pharmacokin.* 10: 285, 1985
- 4 C.P. Willoughby et al.: *Gut* 23: 1081, 1982
- 5 H. Sandberg-Gertzén et al.: *Scand. J. Gastroenterol.* 18: 107, 1983
- 6 M. Campieri et al.: *Lancet* 2: 270, 1981
- 7 U. Klotz et al.: *N. Engl. J. Med.* 303: 1499, 1980
- 8 G.B. Barber et al.: *Am. J. Gastroenterol.* 80: 612, 1985
- 9 M.J. Dew et al.: *Br. Med. J.* 287: 23, 1983
- 10 M.J. Dew et al.: *Br. Med. J.* 285: 1012, 1982
- 11 K. Maier et al.: *Dtsch. Med. Wschr.* 110: 363, 1985
- 12 S.N. Rasmussen et al.: *Scand. J. Gastroenterol.* 22: 877, 1987
- 13 W.S. Selby et al.: *Br. Med. J.* 291: 1373, 1985
- 14 S. Meyers et al.: *Gastroenterology* 93: 1255, 1987
- 15 H. Sandberg-Gertzén et al.: *Gastroenterology* 90: 1024, 1986
- 16 S.S. Rao et al.: *Scand. J. Gastroenterol.* 22: 332, 1987
- 17 U. Turunen et al.: *Scand. J. Gastroenterol.* 22: 798, 1987
- 18 G.E. Feurle und V. Helmstädter: *Dtsch. Med. Wschr.* 111: 721, 1986
- 19 H. Sandberg-Gertzén et al.: *Gut* 27: 1306, 1986

---

## *ceterum censeo*

---

## Strictly Confidential

Dokumente, Daten und Berichte, die Medikamente betreffen, sind oft mit der Bezeichnung «Confidential» versehen. Wenn man beispielsweise etwas von den «Data on File» sehen möchte, die so manches Mal die Literaturliste im Basisprospekt eines neuen Medikamentes zieren, so muss man am ehesten mit einem fotokopierten Text rechnen, der eben die ominöse «Vertraulich»-Bezeichnung trägt. Solange sich ein Medikament in der Prüfungsphase oder im Zulassungsverfahren befindet, ist ja sicher nichts dagegen einzuwenden, dass die zugehörigen Daten nicht allgemein zugänglich sind. Von dem Augenblick an, da das Medikament – mit oder ohne Rezept – in der Apotheke erhältlich ist, hat aber die Öffentlichkeit ein vitales Interesse an einer möglichst umfassenden Dokumentation über die Substanz.

Einmal mehr muss ich darauf hinweisen, dass für die pharmazeutische Industrie nicht die gleichen Regeln wie für einen anderen Industriezweig gelten können. Arzneimittel sind nicht Konsumgütern gleichzusetzen, bei deren Auswahl jeder einzelne freie Hand hat. Patientinnen und Patienten sollten die Gewissheit haben, dass der Ärzteschaft Vor- und Nachteile eines Medikamentes so genau wie möglich bekannt sind.

Tatsächlich erhalten wir zu den *positiven Aspekten* der Medikamente fortlaufend neue Mitteilungen. Es ist eine der wichtigsten Aufgaben des ständig wachsenden Heeres

der Ärztebesucher, den Medizinalpersonen von den besonderen Vorteile ihrer «Produktlinie» zu berichten. Auch die vielen sogenannten Fachzeitschriften, die uns gratis zugestellt werden, verdanken ihre Existenz dem Bedürfnis der Industrie, erwünschte Eigenschaften von Medikamenten hervorzuheben.

Nebenwirkungen, Interaktionen und auch die von modernen Therapeutika verursachte Kostensteigerung werden dagegen viel diskreter behandelt. Besonders arm an verlässlichen Informationen sind wir dann, wenn wir die *relative Häufigkeit* von medikamentös induzierten Problemen bestimmen möchten. Wenn wir beispielsweise wüssten, wie häufig verschiedene Antirheumatika schwere Magenblutungen verursachen, so besäßen wir ein ausgezeichnetes Auswahl-Kriterium. Um aber die relative Häufigkeit von Nebenwirkungen errechnen zu können, müssten uns auch die *Verkaufszahlen* bekannt sein. Wenige Grössen werden jedoch so streng als Insiderwissen gehütet wie die Verkaufszahlen.

Natürlich glaube ich nicht, dass wir aus dem «Umsatz» eines Medikamentes seine relative Gefährlichkeit bzw. Verträglichkeit genau bestimmen könnten. Mehrere Grössen, die für eine eindeutige Risikoeinschätzung notwendig sind (Compliance, Melde-Dunkelziffer u.a.), können vom einen zum anderen Medikament erheblich variieren. Dennoch wäre es nützlich, wenigstens mit approximativen Werten rechnen zu können. Ein (fiktives) Beispiel: Wenn jährlich etwa gleich viele Magenblutungen unter Diclofenac (Voltaren® u.a.) wie unter Phenylbutazon (Butazolidin® u.a.) bekannt werden, vom letzteren Medikament aber fünfmal weniger verkauft werden, so darf man sicher auf eine bessere Magen-Verträglichkeit von Diclofenac schliessen. Da uns heute in so vielen Bereichen *mehr oder weniger* gleichwertige therapeutische Alternativen zur Verfügung stehen, liessen sich beliebig viele weitere Beispiele anführen. In der Schweiz und vielen anderen Ländern gehören aber, wie gesagt, Verkaufszahlen zu den Industrie-Geheimnissen. Es muss festgehalten werden, dass uns damit ein wichtiges Element der Behandlungsoptimierung vorenthalten wird.

Auch die Art und Weise, wie in der Schweiz «vertraulich» mit *Meldungen über unerwünschte Medikamentenwirkungen* umgegangen wird, bereitet mir Sorgen. Die Hoffnung, dass von der Schweizerischen Arzneimittel-Nebenwirkungs-Zentrale (SANZ) kräftige Impulse ausgehen würden, hat sich nicht erfüllt. Dass die SANZ nicht ganz zu Unrecht als Alibi-Institution bezeichnet wird, liegt nicht am medizinischen Leiter dieser Meldestelle, welche eine eminent wichtige Funktion erfüllen könnte. Vielmehr ist heute offensichtlich, dass der SANZ oft gerade dann, wenn sie aktiv werden sollte, die Hände gebunden sind. Die Schweizer Pharma-Industrie, welche die SANZ grossenteils finanziert, übt hier einen «moderierenden» Einfluss aus. Im Gegensatz zu mehreren Nebenwirkungs-Meldestellen des Auslandes, welche regelmässig konkrete Hinweise auf mögliche Arzneimittel-Probleme publizieren,

veröffentlicht die SANZ (von seltenen Ausnahmen abgesehen) nur einen jährlichen Bericht, der zudem sehr wenig praktisch anwendbare Informationen enthält. Ich weiss, dass Meldungen über Nebenwirkungen jeweils von der SANZ und der betroffenen Herstellerfirma sehr sorgfältig registriert und beantwortet werden. Eine Nebenwirkungs-Meldestelle darf sich aber nicht auf diese Funktion beschränken, sondern sollte eine aktive Rolle in der Verhütung unerwünschter Wirkungen ausüben.

Das britische «Committee on Safety of Medicines», welches regelmässig eigene Berichte («Current Problems») veröffentlicht, könnte hier als gutes Beispiel dienen. Auch zu der schwierigen Frage, *welche* unerwünschten Wirkungen rapportiert werden sollen, gibt es in Grossbritannien Hilfestellung. Medikamente, von denen möglichst alle Nebenwirkungen gemeldet werden sollen, sind in allen Dokumenten mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet.

Selbst auf das Risiko hin, gelegentlich einer falschen Fährte zu folgen, sollten wir *rasch* von neu beobachteten Nebenwirkungen Kenntnis erhalten. Es muss unbedingt vermieden werden, dass Nebenwirkungen «streng vertraulich» behandelt werden. Ob es gelingt, der SANZ unter den heute gültigen «Besitzverhältnissen» die nötige Unabhängigkeit zu verschaffen, erscheint mir fraglich. Ich bin aber überzeugt, dass wir uns auch in der Schweiz ein unabhängiges, aktives Nebenwirkungszentrum leisten sollten.

Etzel Gysling

---

## pharma-kritik

---

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)

Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)  
Redaktionsassistent: Urs peter Masche (Wil)  
Verlagsmitarbeiter: Remo De Toffol, Susanne Schibenegg (Wil)  
Übersetzungen: Verena Gysling-Looser (Wil)

Redaktionskommission:  
W. Angehrn (St.Gallen), H. Bürgi (Solothurn), M. Eichelbaum (Stuttgart), F. Follath (Basel), P. Forrer (Chur), R. Fueter (Luzern), R. Gugler (Bonn), J.P. Guignard (Lausanne), F. Halter (Bern), G. Heimann (Aachen), J.H. Hengstmann (Berlin), E. Hochuli (Scherzingen), J. Kaufmann (Luzern), U. Klotz (Stuttgart), H.P. Ludin (Bern), P.J. Meier-Abt (Zürich), P. Möhr (Wädenswil), S. Mühlebach (Biel), W. Pöldinger (Basel), R. Preisig (Bern), T.L. Vischer (Genf), K. Zürcher (Bern)

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  
© 1988 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.