

Jahrgang 15	Nr. 9	14. Mai 1993
<b>Zwei neue ACE-Hemmer: Ramipril und Fosinopril</b> (K. Tobler)..... 33		
Zwei weitere ACE-Hemmer, die zur Behandlung der Hypertonie empfohlen werden. Vorläufig gibt es keinen Grund, diese den schon länger eingeführten ACE-Hemmern vorzuziehen.		
<b>Diclofenac-Augentropfen</b> (M. Beutler) ..... 35		
Diclofenac-Augentropfen sind bei Kataraktoperationen ähnlich nützlich wie andere nicht-steroidale Entzündungshemmer. Andere Indikationen sind dürftig oder gar nicht dokumentiert.		
<b>Levocabastin-Augentropfen</b> (M. Beutler)..... 36		
Die Wirkung der Levocabastin-Augentropfen ist noch ungenügend untersucht. Vorläufig kann man vermuten, dass einzelne Personen mit saisonaler allergischer Konjunktivitis davon profitieren.		

## Synopsis

### Zwei neue ACE-Hemmer Ramipril und Fosinopril

K. Tobler

Ramipril (Triatec<sup>®</sup>, Vesdil<sup>®</sup>) und Fosinopril (Fositen<sup>®</sup>), zwei neue ACE-Hemmer, werden zur Behandlung der arteriellen Hypertonie empfohlen.<sup>1,2</sup>

#### Chemie/Pharmakologie

Ramipril und Fosinopril sind – wie Enalapril (Reniten<sup>®</sup>) – Vorstufen («Prodrugs») der biologisch wirksamen Substanz, zu der sie nach Resorption umgewandelt werden. Die Wirkung der ACE-Hemmer kommt durch eine kompetitive Bindung an das «Angiotensin Converting Enzyme» (ACE) zustande. Dies hat in erster Linie eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zur Folge. Dadurch senken die ACE-Hemmer den peripheren Gefässwiderstand und den arteriellen Blutdruck. Bei einer Herzinsuffizienz werden die Vor- und Nachlast des Herzens gesenkt und die kardiale Auswurfleistung nimmt zu. Ramipril bindet sich über eine Carboxyl-Gruppe, Fosinopril über eine Phosphoryl-Gruppe an das ACE. Für Ramipril konnte gezeigt werden, dass es auch das Gewebe-ACE in den Organen hemmt.

#### Pharmakokinetik

Beide Medikamente werden nach oraler Verabreichung rasch, aber unvollständig (Ramipril zu 60%, Fosinopril zu 36%) resorbiert. Ihre Bioverfügbarkeit wird durch gleich-

zeitige Nahrungsaufnahme kaum verändert. Die Hydrolyse zu den aktiven Metaboliten erfolgt überwiegend in der Leber; maximale Plasmaspiegel werden nach etwa drei Stunden erreicht. Die klinisch relevante Halbwertszeit beträgt für Ramipril 13 bis 17 Stunden, für Fosinopril etwa 12 Stunden. Ramipril wird überwiegend renal eliminiert; Fosinopril wird zu etwa gleichen Teilen über Urin und Stuhl ausgeschieden. Bei Niereninsuffizienz steigt die hepatische Ausscheidung von Fosinopril kompensatorisch an; die Zunahme der renalen Ausscheidung bei Leberinsuffizienz scheint weniger ausgeprägt zu sein.

#### Klinische Studien

Die antihypertensive Wirksamkeit von Ramipril und Fosinopril wurde hauptsächlich bei Personen mit *leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie* geprüft. Als «Ansprechen auf die Therapie» galt in der Regel eine Senkung des diastolischen Blutdrucks auf Werte unter 90 mm Hg. Von Ramipril liegen zur Zeit wesentlich mehr klinische Studien vor als von Fosinopril.

#### Ramipril

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass mit *einer* täglichen Dosis von 5 bis 10 mg Ramipril der Blutdruck über einen Zeitraum von 24 Stunden gesenkt werden kann. Die minimal wirksame Dosis lag in verschiedenen Studien zwischen 1,25 mg und 5 mg pro Tag.<sup>1</sup> Langzeitbeobachtungen zeigten, dass bei den meisten Personen, deren Blutdruck auf Ramipril anspricht, in der Regel eine Tagesdosis von 2,5 oder 5 mg genügt.<sup>3</sup>

In einer sechswöchigen multizentrischen Doppelblindstudie bei 502 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie war eine tägliche Dosis von 5 mg Ramipril gleich wirksam wie 10 mg. Bei rund 70% der Behandelten sank

der diastolische Blutdruck auf Werte unter 90 mm Hg. Zwischen jüngeren und älteren Patienten ergab sich kein Unterschied in der Wirksamkeit.<sup>4</sup>

Ramipril wurde in doppelblinden *Vergleichsstudien* hauptsächlich anderen ACE-Hemmern gegenübergestellt. In zwei Multizenterstudien bei 174 bzw. 159 Patienten hatte Ramipril (2,5 mg/Tag) eine gleichwertige antihypertensive Wirkung wie *Enalapril* (Reniten®, 5 mg/Tag).<sup>5,6</sup> Von 160 Patienten einer anderen Vergleichsstudie sprachen 67% auf Ramipril (2,5 mg/Tag) und 49% auf *Lisinopril* (Prinil®, Zestril®, 10 mg/Tag) an.<sup>7</sup> In einer frühen Studie bei 76 Patienten war eine hohe Dosis Ramipril (10 mg/Tag) ebenso wirksam wie *Captopril* (z.B. Lopirin®, 2mal 50 mg/Tag).<sup>8</sup> Bei Personen, die auf eine Monotherapie mit Ramipril nicht ansprachen, konnte durch Zusatz eines Diuretikums wie Hydrochlorothiazid (Esidrex®, 25 oder 50 mg/Tag) der Blutdruck weiter gesenkt werden.<sup>8,9</sup>

Die Behandlung einer *Herzinsuffizienz* mit Ramipril wurde bisher nur in zwei offenen Studien bei 9 und 10 Patienten und in einer Vergleichsstudie mit *Captopril* bei 15 Patienten geprüft. Mit Ramipril wurde die kardiale Leistungsfähigkeit in diesen Studien günstig beeinflusst; Resultate grösserer Studien sind noch nicht veröffentlicht.

#### *Fosinopril*

In mehreren Dosisfindungsstudien ergaben Tagesdosen von 20 bis 40 mg Fosinopril bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie bessere Resultate als niedrigere Dosen.<sup>2</sup>

In einer 12wöchigen multizentrischen Doppelblindstudie bei 231 Personen wurde Fosinopril (10 bis 20 mg/Tag) mit *Enalapril* (5 bis 10 mg/Tag) verglichen. Beide ACE-Hemmer erwiesen sich als gleich wirksam. Je etwa die Hälfte der Behandelten beider Gruppen musste jedoch wegen ungenügender Wirksamkeit der Monotherapie nach 8 Wochen zusätzlich mit Chlortalidon (Hygroton®, 25 mg/Tag) behandelt werden.<sup>10</sup> Bei 101 älteren Patienten senkte Fosinopril (10 mg/Tag) den Blutdruck gleich gut wie *Nifedipin* (z.B. Adalat retard®, 2mal 20 mg).<sup>11</sup> Bei 106 Patienten war Fosinopril (20 bis 40 mg/Tag) plus Chlortalidon (25 mg/Tag) ebenso wirksam wie *Propranolol* (Inderal®, 40 bis 80 mg/Tag) plus Chlortalidon (25 mg/Tag).<sup>12</sup>

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Ramipril und Fosinopril verursachen ungefähr die gleichen unerwünschten Wirkungen wie Enalapril. Am häufigsten klagten die Behandelten über Kopfschmerzen, Schwindel und Müdigkeit. Auch Husten, Hautausschläge und gastrointestinale Beschwerden können auftreten. Bei einigen Patienten wurden Geschmacksstörungen beobachtet; eine Person entwickelte unter der Behandlung mit Ramipril ein angioneurotisches Ödem.

Auch bei den beiden neuen ACE-Hemmern kann eine symptomatische Hypotonie vor allem bei der ersten Dosis auftreten. Bei einigen Patienten wurden erhöhte Kalium- oder Kreatininwerte im Plasma gefunden.<sup>1,2,13</sup>

*Interaktionen:* Kaliumsparende Diuretika und Kaliumsalze können zusammen mit ACE-Hemmern eine Hyper-

kaliämie verursachen. Gleichzeitige Verabreichung von Antazida kann die Resorption von Fosinopril verringern.

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

*Ramipril* (Triatec®, Vesdil®) ist als Kapseln zu 1,25 mg, 2,5 mg und 5 mg erhältlich. Beide Präparate sind kassenzulässig. Die übliche Dosierung liegt bei 5 bis 10 mg/Tag. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg/Tag.

*Fosinopril* (Fositen®) ist als Tabletten zu 10 und 20 mg erhältlich und ist kassenzulässig. In der Regel ist eine Dosis von 20 bis 40 mg/Tag ausreichend. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/Tag.

Um eine zu starke Blutdrucksenkung zu vermeiden, soll bei diuretisch vorbehandelten Patienten das Diuretikum am besten einige Tage vor Beginn der Behandlung mit dem ACE-Hemmer abgesetzt und erst später wieder hinzugefügt werden. Die Anfangsdosis von Ramipril soll bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/Min) halbiert werden. Ob bei Fosinopril, das renal und hepatisch ausgeschieden wird, auf eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz verzichtet werden kann, ist nicht sicher. Auch ist noch unklar, ob bei Leberinsuffizienz eine Dosisanpassung von Fosinopril vorgenommen werden muss. Alle ACE-Hemmer sind *in der Schwangerschaft kontraindiziert*.

Eine Behandlung mit Ramipril (5 mg/Tag) kostet pro Monat Fr. 47.40; für Fosinopril (20 mg/Tag) betragen die monatlichen Kosten Fr. 53.50. Eine ähnlich wirksame Enalapril-Therapie (10 mg/Tag) kostet dagegen nur Fr. 34.40 pro Monat.

#### **Kommentar**

*Mit Ramipril und Fosinopril stehen zwei neue antihypertensiv wirksame ACE-Hemmer zur Verfügung. Es gibt jedoch keinen Grund, diese beispielsweise dem gut erprobten Enalapril vorzuziehen, insbesondere auch, da die beiden neuen Medikamente bedeutend teurer sind. Ramipril hemmt auch das Gewebe-ACE in den Organen. Nach bisherigem Wissen hat diese Eigenschaft jedoch keinen praktisch bedeutsamen Vorteil. Fosinopril wird anders als die meisten bisherigen ACE-Hemmer sowohl über Leber wie Niere ausgeschieden. Ob dies bei Patienten mit Niereninsuffizienz allenfalls vorteilhaft sein könnte, ist noch ungenügend belegt.*

#### *Literatur*

- 1 Todd PA, Benfield P. *Drugs* 1990; 39: 110-35
- 2 Murdoch D, McTavish D. *Drugs* 1992; 42: 123-40
- 3 Schreiner M et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl 2): S137-40
- 4 Saalbach R et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl 2): S134-6
- 5 Zabudowski J et al. *Curr Med Res Opin* 1988; 11: 93-106
- 6 Mroczek WJ. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl 2): S147-9
- 7 Koenig W. *Drug Invest* 1992; 4: 450-7
- 8 Witte PU, Walter U. *Am J Cardiol* 1987; 59: 115D-120D
- 9 Heidbreder D et al. *Clin Cardiol* 1992; 15: 904-10
- 10 Goldstein RJ. *Drug Invest* 1991; 3 (Suppl 4): 38-44
- 11 Clementy J. *Drug Invest* 1991; 3 (Suppl 4): 45-53
- 12 Miller WE. *Drug Invest* 1991; 3 (Suppl 4): 32-7
- 13 Weber MA. *Drug Invest* 1991; 3 (Suppl 4): 3-11

## Diclofenac-Augentropfen

M. Beutler

Diclofenac-Augentropfen (Voltaren Ophtha®) werden zur lokalen Behandlung von nicht-infektiösen Augenentzündungen besonders im Zusammenhang mit Kataraktoperationen empfohlen.

### Chemie/Pharmakologie

Diclofenac hemmt wie andere nicht-steroidale Entzündungshemmer die Cyclooxygenase und damit die Prostaglandinsynthese. Im Tierversuch hemmt Diclofenac traumatisch induzierte Erhöhungen des Augen-Innendrucks und des Proteingehalts des Kammerwassers. Bei Kataraktoperationen reduziert es die vermehrte Durchlässigkeit der Blut-Kammerwasserschranke.<sup>1</sup>

### Pharmakokinetik

Zur Anwendung von Diclofenac am Auge sind nur wenig kinetische Daten vorhanden. Die maximale Konzentration im Kammerwasser scheint etwa eine Stunde nach der Applikation erreicht zu werden. Die Spitzenkonzentrationen können sich von einem Patienten zum anderen um das 20fache unterscheiden. Im Plasma ist Diclofenac nach der Applikation am Auge (16 Tropfen der 0,1%igen Lösung) nicht nachweisbar.<sup>2</sup>

### Klinische Studien

#### Anwendung bei Kataraktoperationen

Die Wirkung von Diclofenac-Augentropfen (0,1%ige Lösung) als *Adjuvans bei Kataraktoperationen* wurde in verschiedenen kontrollierten Studien geprüft. Bei Kataraktoperationen reagiert das Auge auf den chirurgischen Eingriff mit einer *Miose*. Für die Erleichterung der Operation sind jedoch möglichst weitgestellte Pupillen erwünscht. Wird einem Patienten vor der Operation Diclofenac ins Auge getropft, so bleiben die Pupillen signifikant weiter gestellt als nach Prämedikation mit Placebo oder Mydriatika wie Cyclopentolat (Cyclogyl®), Phenylephrin (Phenylephrin «Blache»®) oder Tropicamid (Mydriaticum Dispersa®). In Vergleichen mit anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern konnten Flurbiprofen-Augentropfen (Ocuflur®) die Miose wirksamer verhindern als Diclofenac; für Indometacin-Augentropfen (Indoptic®) liegen widersprüchliche Resultate vor.<sup>2</sup>

Vorläufige Studien lassen vermuten, dass prä- und postoperativ verabreichtes Diclofenac die Inzidenz und Intensität eines *zystoiden Makulaödems*, einer häufigen Komplikation der Kataraktoperation, herabsetzen kann.<sup>3</sup>

In kleinen kontrollierten Studien konnte Diclofenac die klinischen Symptome der *postoperativen Entzündung* günstiger beeinflussen als Placebo, zeigte aber keine Vorteile

gegenüber lokal applizierten Kortikoiden wie Prednisolon 1% (Pred Forte®) und Dexamethason 0,1% (z.B. Decadron®). In einzelnen Studien beeinflusste Diclofenac – ähnlich wie Indometacin – den *Augen-Innendruck* vorteilhaft.<sup>2</sup>

#### Anwendung bei Augenentzündungen

Zur Wirkung auf die Symptome bei *Konjunktivitis* existiert eine einzige kontrollierte Studie. Von 56 Personen mit chronischer Konjunktivitis verschiedener Genese erhielten 27 Diclofenac-Augentropfen (4mal täglich 1 Tropfen) und 29 Dexamethason-Augentropfen. Die beiden Behandlungen waren ähnlich wirksam. Eine Placebokontrolle fehlte jedoch in dieser Untersuchung.<sup>4</sup>

Die Wirkung von Diclofenac bei anderen Entzündungen (Episkleritis, Hornhaut-Ulkus, allergischer Konjunktivitis) ist kaum dokumentiert. Zur Anwendung bei Augenverletzungen sind keine Daten verfügbar.<sup>2</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Bei einigen Behandelten tritt unmittelbar nach der Applikation ein leichtes bis mässiges Augenbrennen auf. Selten sind verschwommenes Sehen und Überempfindlichkeitsreaktionen.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Diclofenac-Augentropfen (Voltaren Ophtha®) sind in Fläschchen zu 5 ml in einer Konzentration von 1 mg/ml (0,1%) im Handel. Das Präparat ist nicht kassenzulässig. Bei Kataraktoperationen werden *vor* der Operation über drei Stunden verteilt 5mal 1 Tropfen und kurz *nach* der Operation 3mal 1 Tropfen, anschliessend noch 3- bis 5mal täglich 1 Tropfen verabreicht. Bei anderen Entzündungen wird empfohlen, 4- bis 5mal täglich 1 Tropfen zu geben. Eine 5-ml-Packung kostet Fr. 25.05; andere nicht-steroidale Entzündungshemmer sind ungefähr gleich teuer, Kortikosteroid-Augentropfen sind dagegen viel billiger (5 ml Dexamethason-Augentropfen kosten z.B. Fr. 9.40).

### Kommentar

*Diclofenac-Augentropfen dürften bei Kataraktoperationen ähnlich nützlich sein wie andere nicht-steroidale Entzündungshemmer (Flurbiprofen, Indometacin): diese hemmen die Miose während der Operation und reduzieren entzündliche Komplikationen. Andere Indikationen sind dürftig oder gar nicht dokumentiert. Nicht vergebens sind die bei der Einführung des Präparates propagierten Indikationen Keratitis, Episkleritis und Hornhautulzera heute nicht mehr in der offiziellen Indikationsliste zu finden. Wenn dieses Präparat im Praxisalltag Verwendung finden soll, müssen die entsprechenden Indikationen zuerst adäquat dokumentiert werden.*

### Literatur

- 1 Kraff MC et al. Arch Ophthalmol 1990; 108: 380-3
- 2 Goa KL, Chrisp P. Drugs Aging 1992; 2: 473-86
- 3 Quentin CD et al. Fortschr Ophthalmol 1989; 86: 546-9
- 4 Stodtmeister R, Marquardt R. Fortschr Ophthalmol 1986; 83: 199-202

## Levocabastin-Augentropfen

M. Beutler

Levocabastin (Livostin®) ist ein neuer Histamin-H1-Antagonist, der zur lokalen Behandlung saisonaler allergischer Konjunktivitis empfohlen wird.

### Chemie/Pharmakologie

Levocabastin besitzt keine strukturelle Ähnlichkeit mit anderen H1-Antagonisten. Es bindet sich selektiv und langandauernd an die Histamin-H1-Rezeptoren.

### Pharmakokinetik

Innerhalb von ein bis zwei Stunden werden 30 bis 60% einer am Auge applizierten Levocabastindosis in den systemischen Kreislauf aufgenommen. Der grösste Teil davon wird unverändert über die Niere ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 40 Stunden. Am Menschen tritt die Wirkung von Levocabastin-Augentropfen nach 15 Minuten ein und hält bis zu vier Stunden an.

### Klinische Studien

In zahlreichen, vorwiegend kleinen Doppelblindstudien (je 20 bis 80 Patienten) wurde Levocabastin mit Placebo oder Cromoglicinsäure (Novacrom®, Opticrom®) verglichen. Personen mit *saisonalen allergischer Konjunktivitis* erhielten 1- bis 4mal täglich je einen Tropfen der Levocabastin-Lösung (0,5 mg/ml) oder des Vergleichspräparates in beide Augen. Die Wirksamkeit wurde anhand der Symptome (juckende, tränende, rote Augen, Lichtscheu, geschwollene Augenlider, Bindehautödem) durch die Patienten und Prüfarzte beurteilt. Sechs publizierte Studien, die zusammen 180 Personen umfassten, zeigen eine recht gute Wirkung von Levocabastin. Schliesst man zur Beurteilung auch die Resultate der unveröffentlichten Studien ein, ergibt sich ein weniger günstiges Bild.<sup>1</sup>

In Vergleichen mit *Placebo* bezeichneten 57- 82% der Patienten Levocabastin und 42-81% Placebo als gut bis sehr gut wirksam. Nur in einer der acht Placebovergleichstudien war die Gesamtbeurteilung durch Patienten und Prüfarzt signifikant besser als Placebo.<sup>2</sup> Nur in *einer* Studie linderte Levocabastin *mehrere* der geprüften Symptome signifikant besser als Placebo.<sup>3</sup>

Levocabastin (2- bis 4mal täglich 1 Tropfen in jedes Auge) wurde in mehreren, meistens zwei bis vier Wochen dauernden Studien mit *Cromoglicinsäure* (4mal täglich 1 Tropfen einer Lösung von 20 mg/ml) verglichen. Im Durchschnitt wirkte Levocabastin (zwei- oder viermal täglich verabreicht) gleich gut wie Cromoglicinsäure.<sup>1</sup> In einer einfachblinden Studie bei Personen mit allergischer Rhinokonjunktivitis wurden die Augensymptome entweder mit Levocabastin oder mit *Antazolin/Naphazolin* (Antistin-Privin®) behandelt. Gemäss Einschätzung der Patienten ergab sich hier eine bessere Wirkung von Levoca-

bastin. Vergleiche mit oralen Antihistaminika, lokalen schleimhautabschwellenden Monopräparaten und Kortikoiden fehlen.<sup>1</sup>

Levocabastin ist auch als Nasenspray (in der Schweiz nicht erhältlich) bei allergischer Rhinitis geprüft worden.

### Unerwünschte Wirkungen

Bei etwa 16% der Behandelten treten Augenirritationen unmittelbar nach der Applikation auf, bei 2 bis 4% werden Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit und Mundtrockenheit beobachtet. Diese Nebenwirkungen waren in den Placebogruppen etwa gleich häufig.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Levocabastin-Augentropfen (Livostin®) sind als Suspension zu 0,5 mg/ml in Fläschchen zu 4 ml im Handel. 1 Tropfen enthält 0,015 mg Levocabastin. Das Medikament ist zur Zeit nicht kassenzulässig. Es wird empfohlen, 2- bis 4mal täglich 1 Tropfen in jedes Auge zu geben. Während der Behandlung mit diesen Augentropfen dürfen keine weichen Kontaktlinsen getragen werden. Die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht dokumentiert. Levocabastin gehört zur Schwangerschaftskategorie C. Nach Angaben der Firma kann es während der Stillzeit verwendet werden. Ein Fläschchen reicht etwa für drei bis vier Wochen und kostet Fr. 19.80.

### Kommentar

*Die bisher vorliegenden Resultate von Studien mit Levocabastin-Augentropfen hinterlassen einen zwiespältigen Eindruck: Einerseits war das neue Arzneimittel in mehreren Studien den Placebo-Augentropfen nur marginal überlegen. Andererseits scheint Levocabastin ohne weiteres die Wirkungen von Cromoglicinsäure-Augentropfen (z.B. Opticrom®) zu erreichen. Überzeugende klinische Nachweise der propagierten Vorteile (rascher Wirkungseintritt, lange Wirkungs-dauer) liegen nicht vor. Vorläufig kann man vermuten, dass einzelne Patienten von diesem Medikament profitieren. Weitere Studien, auch Vergleiche mit oralen H1-Antagonisten, sind unbedingt erforderlich.*

### Literatur

- 1 Dechant KL, Goa KL. Drugs 1991; 41: 202-24
- 2 Pipkorn U et al. Allergy 1985; 40: 491-6
- 3 Azevedo M et al. Clin Exp Allergy 1991; 21: 689-94

## 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.- (Studenten 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.