

Jahrgang 14	Nr. 5	14. März 1992
<b>Ketorolac</b> (M. Keller) .....		17
Ein neuer nicht-steroidaler Entzündungshemmer mit einer gut nachgewiesenen Wirkung bei akuten Schmerzzuständen. Verglichen mit ähnlichen, in der Schweiz bereits vorhandenen Mitteln bringt das Medikament keinen Fortschritt. Dies gilt insbesondere auch für die injizierbare Form, die bisher nicht mit anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern verglichen worden ist.		
<b>Benazepril</b> (M. Beutler, E. Gysling) .....		19
Ein weiterer ACE-Hemmer, der zur Behandlung der Hypertonie empfohlen wird. Praktisch relevante Unterschiede gegenüber den älteren, besser dokumentierten ACE-Hemmern weist die neue Substanz nicht auf.		

## Synopsis

### Ketorolac

M. Keller

Ketorolac (Tora-dol®) ist ein nicht-steroidaler Entzündungshemmer, der zur Behandlung von akuten Schmerzzuständen empfohlen wird.

#### Chemie/Pharmakologie

Ketorolac ist ein Indolsäurederivat und strukturverwandt mit Tolmetin (Tolectin®) und dem heute nicht mehr erhältlichen Zomepirac (Zomax®). Das Medikament liegt in Form des Tromethamins vor und soll deshalb besonders gut löslich sein. Wie andere nicht-steroidale Entzündungshemmer hemmt Ketorolac die Zykllooxygenase und damit die Prostaglandinsynthese. Entsprechend hat es eine schmerzlindernde, entzündungshemmende und fiebersenkende Wirkung. Es hemmt aber auch die Plättchenaggregation und verlängert damit die mittlere Blutungszeit. In Tiermodellen hatte Ketorolac eine stärkere analgetische Wirkung als z.B. Phenylbutazon (Butazolidin® u.a.) oder Indometacin (Indocid® u.a.).<sup>1</sup>

#### Pharmakokinetik

Ketorolac wird sowohl nach oraler als auch nach intramuskulärer Verabreichung rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 30 bis 45 Minuten erreicht. Die biologische Verfügbarkeit nach oraler Verabreichung beträgt annähernd 100%. Die Plasmahalbwertszeit von Ketorolac liegt bei jungen, gesunden Personen zwischen vier und sechs Stunden. Im

Plasma kann neben Ketorolac nur ein (inaktiver) Metabolit nachgewiesen werden. Etwa 60% einer Ketorolac-Dosis findet sich in unveränderter Form, der Rest als Metaboliten im Urin.<sup>2</sup> Bei älteren Leuten und bei Personen mit Niereninsuffizienz ist die Plasmahalbwertszeit von Ketorolac verlängert. Dagegen wird die Kinetik von einer Leberinsuffizienz nicht nennenswert beeinflusst.

#### Klinische Studien

Eine Reihe von Studien zeugt von der analgetischen Wirksamkeit von Ketorolac. Insbesondere bei Schmerzen infolge von operativen Eingriffen oder nach einer Geburt ist das neue Medikament mit Opioiden, weniger auch mit anderen Entzündungshemmern verglichen worden.

#### Parenterale Verabreichung

Die Wirkung einer intramuskulären *Ketorolac-Einzeldosis* wurde z.B. in einer Doppelblindstudie geprüft, die 241 Patienten mit Schmerzen nach einem chirurgischen Eingriff umfasste. Sowohl 30 mg als auch 10 mg Ketorolac wiesen eine mit 12 mg Morphin vergleichbare schmerzlindernde Wirkung auf und waren einer 6-mg-Morphindosis deutlich überlegen. Die stärkste Schmerzreduktion wurde mit einer Dosis von 90 mg Ketorolac erreicht.<sup>3</sup>

Die *wiederholte* intramuskuläre Injektion von Ketorolac wurde unter anderem in einer multizentrischen Doppelblindstudie getestet. 542 Patienten mit *postoperativen Schmerzen* erhielten 30 mg Ketorolac oder Morphin (6 mg oder 12 mg), wobei diese Dosis nach Bedarf alle zwei Stunden bis zu maximal 20 Dosen wiederholt werden konnte. Die Behandelten wurden aufgefordert, Schmerzintensität bzw. Schmerzlinderung sowie (am Ende der Behandlung) die Gesamtwirkung mit einer Zahl zwischen 0 und 5 zu werten. Auch in dieser Studie erwies sich Keto-

rolac (in einer Dosis von 30 mg) als ähnlich wirksam wie 12 mg Morphin.<sup>4</sup>

Intramuskuläre Einzeldosen von Ketorolac (10 oder 30 mg) sind auch mit üblichen schmerzlindernden Dosen von Pentazocin (Fortalgesc<sup>®</sup>) und von Pethidin (Dolantin<sup>®</sup> u.a.) verglichen worden. Dabei ergab sich in der Regel eine ebenbürtige oder gar überlegene Wirkung von Ketorolac. Dagegen liegen *keine Vergleiche mit anderen injizierbaren nicht-steroidalen Entzündungshemmern* vor.

Ketorolac ist auch intravenös injiziert worden, hat aber nicht immer eine zufriedenstellende Wirkung erbracht.<sup>5</sup>

#### Orale Verabreichung

In einer Schweizer Studie erhielten 100 Personen nach operativen (vorwiegend orthopädischen) Eingriffen Ketorolac (10 mg) oder Pentazocin (100 mg) per os, bis zu 4mal/Tag während 3 Tagen. Die beiden Medikamente hatten eine ähnliche schmerzlindernde Wirkung.<sup>6</sup>

Orales Ketorolac ist noch in zahlreichen anderen Studien getestet worden; diese Studien sind nur zum Teil ausführlich publiziert worden. Sie lassen annehmen, dass 10 mg Ketorolac in der analgetischen Wirksamkeit z.B. 650 mg Acetylsalicylsäure, 500 mg Paracetamol (Panadol<sup>®</sup> u.a.) oder 400 mg Ibuprofen (Brufen<sup>®</sup> u.a.) entsprechen.

In einer kontrollierten Langzeitstudie bei Patienten mit chronischen Schmerzen – z.B. infolge Arthrosen – erwies sich Ketorolac (bis 4mal täglich 10 mg) als besser wirksam als Acetylsalicylsäure (bis 4mal täglich 650 mg). Dennoch beendeten in *beiden* Gruppen weniger als die Hälfte der Behandelten die 52-Wochen-Studie, teils wegen Nebenwirkungen, teils wegen ungenügender schmerzlindernder Wirkung.<sup>7</sup>

#### Unerwünschte Wirkungen

Wie bei anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern stehen gastro-intestinale Nebenwirkungen im Vordergrund. Bauchschmerzen, Brechreiz und Dyspepsie werden bei mehr als 3% der Behandelten beobachtet. Peptische Ulzera, gastro-intestinale Blutungen oder Perforationen sind möglich, jedoch selten. Ebenfalls selten, aber gefährlich ist auch eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion, die besonders bei Personen mit vorbestehender Nierenkrankheit vorkommen kann. Verhältnismässig häufig wird sodann über Benommenheit, Kopfschmerzen und Ödeme geklagt. Nach einer intramuskulären Injektion berichten etwa 2% über lokale Schmerzen. Bei kurzdauernder parenteraler Verabreichung weist Ketorolac kaum mehr unerwünschte Wirkungen als Opioide auf. Postoperativ hat es im Vergleich mit Opioiden den Vorteil, keine dämpfende Wirkung auf Atmung, Kreislauf und Zentralnervensystem auszuüben. Interessanterweise wurde allerdings in einzelnen Studien unter Ketorolac mehr Somnolenz beobachtet als unter Opioiden.<sup>8</sup> Ob Ketorolac mehr oder weniger Nebenwirkungen als z.B. Diclofenac (Voltaren<sup>®</sup> u.a.) oder Ibuprofen aufweist, ist nicht genau untersucht.

**Interaktionen:** Bei gleichzeitiger Verabreichung hoher Salizylatdosen ist vermehrt ungebundenes Ketorolac im

Plasma vorhanden und entsprechende Vorsicht geboten. Obwohl bisher nicht beobachtet, sind auch Interaktionen mit Antikoagulantien, Lithium und Methotrexat denkbar.

#### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Ketorolac (Tora-dol<sup>®</sup>) wird in der Schweiz im Juni 1992 verfügbar und ist noch nicht kassenzulässig. Das Medikament wird als Tabletten zu 10 mg und als Ampullen zu 30 mg angeboten. Die Herstellerfirma empfiehlt Einzeldosen von 10 mg (oral) oder 30 mg (i.m.) und maximale Tagesdosen von 40 mg (oral) und 120 mg (i.m.). Da Ketorolac oral und intramuskulär etwa gleich gut verfügbar ist und gleiche Dosen in mehreren Studien auch gleiche Wirkungen gezeigt haben, ist der grosse Unterschied zwischen den für die orale bzw. parenterale Verabreichung empfohlenen Dosen unerklärlich. Bei längerer Anwendung ist mit vermehrten Nebenwirkungen der hohen Dosen zu rechnen; das Medikament soll deshalb *nicht länger als fünf Tage* injiziert werden. In der Schweizer Produktinformation fehlt ein klarer Hinweis darauf, dass Ketorolac *intramuskulär* injiziert werden soll. Schwangerschaft und Stillzeit gelten als relative Kontraindikationen; bei Kindern ist Ketorolac noch nicht geprüft worden.

Eine Ampulle mit 30 mg Ketorolac soll Fr. 4.50 kosten (zum Vergleich: Ampullen mit 75 mg Diclofenac sind schon zu Fr. 2.75 erhältlich). Auch die orale Form ist relativ teuer: je nach Packungsgrösse kostet eine Tablette zwischen Fr. 1.05 und 1.20. Paracetamol-Tabletten (500 mg) sind für weniger als 20 Rappen und Ibuprofen (400 mg) für rund 50 Rappen erhältlich.

#### Kommentar

*Ketorolac hat auf dem amerikanischen Markt eine wichtige Lücke geschlossen: es ist dort der erste nicht-steroidale Entzündungshemmer, der injiziert werden kann. In Europa ist die Situation völlig anders. Hier steht eine ganze Reihe von intramuskulär verabreichbaren Präparaten zur Verfügung; Diclofenac (Voltaren<sup>®</sup> u.a.) ist wohl das bekannteste davon. Wie Ketorolac hat auch Diclofenac in verschiedenen Studien eine gute Wirksamkeit als Schmerzmittel zum Einsatz bei Koliken oder nach Operationen gezeigt.*

*Was die orale Form von Ketorolac anbelangt, ist festzuhalten, dass das Medikament bisher nur in geringem Umfang gegen andere moderne Entzündungshemmer geprüft wurde. Es ist somit weder eine bessere Verträglichkeit noch eine überlegene Wirksamkeit dokumentiert. Gute Gründe für die Verwendung des teuren neuen Medikamentes sind daher schwer zu finden.*

#### Literatur

- 1 Rooks WH II et al. *Drugs Exp Clin Res* 1985; 11: 479-92
- 2 Mrosczak EJ et al. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 33S-9S
- 3 Yee JP et al. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 253-61
- 4 Brown CR et al. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 45S-50S
- 5 Peirce RJ et al. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 111S-115S
- 6 Kägi P. *Curr Ther Res* 1989; 45: 1049-59
- 7 Rubin P et al. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 106S-110S
- 8 Buckley MMT, Brogden RN. *Drugs* 1990; 39: 86-109

## Benazepril

M. Beutler & E. Gysling

Benazepril (Cibacen®), ein weiterer ACE-Hemmer, wird zur Behandlung der arteriellen Hypertonie empfohlen.

### Chemie/Pharmakologie

Benazepril ist ein ACE-Hemmer ohne Thiol-Gruppe. Es ist die Vorstufe («Prodrug») der biologisch wirksamen Dicarbonsäure Benazeprilsäure, zu der es nach seiner Resorption umgewandelt wird. Das Medikament hat die gleichen pharmakodynamischen Eigenschaften wie die anderen bisher bekannten ACE-Hemmer (z.B. Captopril = Lopirin®, Tensobon®, Cilazapril = Inhibace®, Enalapril = Reniten®). Alle diese Medikamente wirken bekanntlich über eine Bindung an das «Angiotensin Converting Enzyme» und hemmen so in erster Linie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Sie senken den peripheren Gefässwiderstand und den Blutdruck. Die Herzfrequenz bleibt unverändert. Die Nierendurchblutung wird erhöht, wobei die glomeruläre Filtrationsrate unverändert bleibt. Bei Herzinsuffizienz senken ACE-Hemmer die Vor- und Nachlast des Herzens; die kardiale Auswurfleistung nimmt zu.

### Pharmakokinetik

Die Kinetik von Benazepril unterscheidet sich kaum von derjenigen anderer carboxylhaltiger ACE-Hemmer (Prototyp: Enalapril).<sup>1</sup>

Benazepril wird nach oraler Verabreichung rasch, aber unvollständig resorbiert. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verändert die biologische Verfügbarkeit nur geringfügig. Die Umwandlung zum aktiven Metaboliten erfolgt hauptsächlich in der Leber. Nach Angaben des Herstellers werden 28% einer Dosis schliesslich in Form des aktiven Metaboliten systemisch verfügbar. Dieser erreicht nach 90 Minuten maximale Plasmakonzentrationen. Die klinisch relevante Halbwertszeit beträgt etwa 11 Stunden (vergleichbar z.B. mit Cilazapril oder Enalapril).

Das Medikament wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Wie bei anderen ACE-Hemmern nimmt die renale Ausscheidung parallel mit der Nierenfunktion ab; bei Niereninsuffizienz sind die Plasmaspiegel deutlich erhöht. Die Rolle eines zusätzlichen Eliminationsweges (über die Galle) ist in seiner Bedeutung noch nicht klar definiert. Die Kinetik von Benazepril ist im Alter oder bei Leberzirrhose wenig verändert.<sup>2</sup>

### Klinische Studien

Die *antihypertensive Wirksamkeit* von Benazepril ist in verschiedenen Doppelblindstudien nachgewiesen worden.<sup>3</sup> Mehrere placebokontrollierte Studien, die bei Personen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie durch-

geführt wurden, dienten der Bestimmung geeigneter Dosen und Einnahmeintervalle.

Die besten Resultate ergaben sich, wenn Benazepril *zweimal* täglich (alle 12 Stunden) verabreicht wurde, wie z.B. in einer grossen, vier Wochen dauernden Doppelblindstudie bei 232 Patienten gezeigt werden konnte. In dieser Studie senkten bereits Dosen von 5 mg Benazepril (= 10 mg/Tag) den diastolischen Blutdruck signifikant um 9 mm Hg. Höhere Dosen ergaben nur eine geringfügige zusätzliche Blutdrucksenkung; z.B. senkten 2mal 20 mg/Tag den diastolischen Druck um 11 mm Hg.<sup>4</sup>

Wurde Benazepril nur *einmal* pro Tag verabreicht, so ergaben sich 24 Stunden nach der Verabreichung in einzelnen Studien kein signifikanter Effekt<sup>5</sup> und in anderen nur, wenn die Dosis mindestens 20 mg betrug.<sup>4</sup> In einer kleinen Crossover-Studie allerdings konnte bei 25 Personen eine signifikante Blutdrucksenkung (um 14/9 mm Hg) mit *einer* täglichen Dosis von 10 mg erreicht werden. Aber auch in dieser Studie ergab sich mit einer *zweimal* täglichen Verabreichung (von je 10 mg) weitaus das beste Resultat, nämlich eine Blutdrucksenkung um 22/14 mm Hg.<sup>6</sup>

*Vergleiche mit anderen Antihypertensiva* sind erst wenige in den Einzelheiten publiziert worden.

Von besonderem Interesse sind natürlich Vergleiche mit *anderen ACE-Hemmern*. Im Vergleich mit *Captopril* hat sich das neue Medikament als mindestens ebenbürtiges Antihypertensivum erwiesen: 148 Hypertoniker erhielten während drei Wochen Benazepril (einmal täglich 10 mg) oder Captopril (einmal täglich 50 mg), was in beiden Gruppen zu einer Blutdrucksenkung um mindestens 15/10 mm Hg führte.<sup>7</sup> In einer ähnlichen Studie war die gleiche Benazeprildosis gar wirksamer als Captopril, das diesmal in einer Dosis von 2mal täglich 25 mg verabreicht wurde.<sup>7</sup> Ein in der gleichen Publikation rapportierter Vergleich mit *Enalapril* ist wenig aussagekräftig, da die Blutdruckmessung bereits zwei bis drei Stunden nach der Medikamenteneinnahme erfolgte.<sup>7</sup> Personen, deren diastolischer Blutdruck nach drei Wochen nicht unter 90 mm Hg gesunken war, erhielten für drei weitere Wochen zusätzlich ein Diuretikum (Hydrochlorothiazid = Esidrex® u.a., 25 mg/Tag). Die *Kombination* verstärkte die antihypertensive Wirkung aller geprüften ACE-Hemmer.

Benazepril ist noch mit anderen Antihypertensiva verglichen worden: In einer amerikanischen Multizenterstudie erhielten 206 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie entweder Benazepril (2, 5, 10 oder 20 mg einmal täglich) oder *Hydrochlorothiazid* (25 mg/Tag). Das Diuretikum und die 20-mg-Benazepril-Dosis waren etwa gleich wirksam (durchschnittliche Blutdrucksenkung um 13/8 mm Hg). Die niedrigeren Benazeprildosen ergaben dagegen im Vergleich mit Placebo keine signifikante Blutdrucksenkung.<sup>8</sup>

Gemäss einer Übersicht ist Benazepril ferner mit Nifedipin (Adalat® u.a.), Nitrendipin (Baypress®) und Propra-

nolol (Inderal® u.a.) verglichen worden und hat sich dabei in Tagesdosen von 10 bis 40 mg den Vergleichsmedikamenten als ebenbürtig gezeigt.<sup>3</sup>

Gemäss verschiedenen Untersuchungen weist Benazepril auch bei älteren Patienten eine gute blutdrucksenkende Wirkung auf.<sup>9</sup>

Bei Patienten mit *Herzinsuffizienz* hat Benazepril nach vorläufigen Untersuchungen eine günstige Wirkung auf die kardiale Leistungsfähigkeit. Diese führte zu einer Abnahme der Symptome der Herzinsuffizienz und zu einer verbesserten körperlichen Belastbarkeit.<sup>3</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Benazepril verursacht ungefähr die gleichen unerwünschten Wirkungen wie Enalapril. In den Studien klagten die Patienten am häufigsten über Kopfschmerzen, Symptome der oberen Luftwege, Schwindel und Müdigkeit. Diese unerwünschten Wirkungen waren aber unter Placebo mit vergleichbarer Häufigkeit zu beobachten. Der *Husten* ist dagegen ein ACE-Hemmer-abhängiges Problem, das bei 3 bis 4% der Behandelten auftritt und auch vereinzelt zum Abbruch einer Benazepril-Behandlung führt. Brechreiz und Bauchbeschwerden sind seltener. Ganz selten sind Hautreaktionen und Geschmacksveränderungen.

Eine symptomatische *Hypotonie* ist bei Patienten, die Diuretika einnehmen oder aus anderen Gründen einen Flüssigkeits- oder Salzverlust aufweisen sowie bei Herzinsuffizienz zu befürchten. Ein vollentwickeltes angioneurotisches Ödem ist unter Benazepril bisher noch nicht beobachtet worden, in einzelnen Fällen sind aber Lippen- und Gesichtsschwellungen aufgetreten. Ein Anstieg der Kalium- und/oder Kreatininwerte im Plasma wurde bei 5% der Patienten gefunden. Bisher wurde keine akute Verschlechterung der *Nierenfunktion* bei Patienten mit Nierenarterienstenose beobachtet. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Diabetes soll die Nierenfunktion aber überwacht werden.<sup>10</sup>

*Interaktionen:* Kaliumsparende Diuretika und Kaliumsalze können mit ACE-Hemmern zusammen eine Hyperkaliämie verursachen.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Benazepril (Cibacen®) ist als teilbare Tabletten zu 5 mg und als unteilbare Tabletten zu 10 und 20 mg erhältlich; die letzteren beiden Formen sind kassenzulässig. Anfänglich soll jeden Morgen eine Dosis von 10 mg verabreicht werden. Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 10 bis höchstens 40 mg/Tag, wobei sich mit einer zweimal täglichen Verabreichung das bessere Resultat erreichen lässt.

Um eine zu starke Blutdrucksenkung zu vermeiden, werden Diuretika am besten einige Tage vor Beginn der Behandlung mit Benazepril abgesetzt. Später kann Benazepril aber vorteilhaft mit Diuretika kombiniert werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-clearance unter 30 ml/min

und bei Herzinsuffizienz wird eine Anfangsdosis von 5 mg/Tag und eine Maximaldosis von 10 mg/Tag empfohlen. *Benazepril ist wie andere ACE-Hemmer in der Schwangerschaft kontraindiziert* und sollte sogleich abgesetzt werden, wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird. In der Muttermilch behandelter Frauen finden sich nur belanglose Mengen von Benazepril.

Benazepril ist teuer: bei Verwendung einer grossen Originalpackung kostet eine Behandlung mit täglich 20 mg Fr. 73.90 pro Monat, mit 20 mg Enalapril Fr. 55.70 oder mit 5 mg Cilazapril Fr. 56.30.

### Kommentar

*Es ist ja schön und gut, dass uns mit Benazepril ein weiterer antihypertensiv wirksamer ACE-Hemmer zur Verfügung steht, der – wenigstens von einem Teil der Patienten – nur einmal täglich eingenommen werden muss. Noch schöner wäre es allerdings, wenn sich ein Hersteller einmal die hohen Kosten einer guten Arzneimitteltherapie zu Herzen nähme. Aber bitte: genau dies und noch mehr hat der Benazepril-Hersteller getan. So offeriert er jetzt einen im Vergleich mit anderen ACE-Hemmern um 10 bis 44% niedrigeren Preis, der für registrierte Patienten lebenslang garantiert wird! Ein Scherz? Nein, die Wahrheit, aber nur für die USA gültig. «Ciba Pharmaceutical Company has taken the high cost of quality health care to heart» – schade, warum nicht für die Schweiz?*

### Literatur

- 1 Ritzmann P. *pharma-kritik* 1990; 12: 85-8
- 2 Kelly JG, O'Malley K. *Clin Pharmacokin* 1990; 19: 177-96
- 3 Balfour JA, Goa KL. *Drugs* 1991; 42: 511-39
- 4 Bellet M et al. *J Hypertens* 1990; 8 (Suppl 4): 43-8
- 5 Weinberger MH et al. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 608-17
- 6 Guyene TT et al. *J Hypertens* 1989; 7: 1005-12
- 7 Bellet M et al. in Brunner HR et al. (eds): *Benazepril: profile of a new ACE inhibitor*. International Congress and Symposium Series. London: Royal Society of Medicine Services, 1990; 166: 99-109
- 8 Moser M et al. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 322-9
- 9 Smith WM, Gomez JH. *Clin Cardiol* 1991; 14 (Suppl 4): IV79-82
- 10 MacNab M, Mallows S. *Clin Cardiol* 1991; 14 (Suppl 4): IV33-7

---

# pharma-kritik

---

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktion: Marianne Beutler, Morten Keller, Peter Ritzmann  
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,  
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt  
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 86.- (Studenten Fr. 43.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-  
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18  
© 1992 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.