

Jahrgang 19

Nummer 4/1997

## Nebenwirkungen aktuell

### ISOFLURAN

Isofluran gehört zur Gruppe der häufig verwendeten fluorierten Narkosemittel, deren Prototyp Halothan (Fluothane<sup>®</sup>, Halothane Synmedic<sup>®</sup>) für sein hepatotoxisches Potential bekannt ist.

Über die Verträglichkeit der verschiedenen Narkosegase informiert der folgende Text:

Fee JPH, Thompson GH. Drug Saf 1997; 16: 157-70

Markennamen: Forene<sup>®</sup>, Isofluran Pharmacia<sup>®</sup>

### Tödliche Lebernekrose

Bei einer 36-jährigen Frau wurde wegen eines Uterus myomatosus eine Hysterektomie vorgenommen. Die Vollnarkose wurde mit N<sub>2</sub>O in Kombination mit Isofluran (0,25 bis 1 Volumenprozent) aufrechterhalten. Der Eingriff verlief komplikationslos. Am zweiten postoperativen Tag entwickelte die Patientin *Brechreiz und Erbrechen, Oberbauchschmerzen und Fieber*. Laboruntersuchungen zeigten erhöhte Leberenzyme. Im Verlauf der folgenden drei Tage verschlechterte sich ihr Zustand, *Aszites* trat auf, die Frau wurde *komatös*. Eine Notfall-Lebertransplantation führte zwar zu einer Besserung der Enzymwerte, der neurologische Zustand änderte sich jedoch nicht, die Patientin starb fünf Tage nach der Transplantation. Die Autoren des Berichtes nehmen an, dass die Patientin infolge einer früher mit Enfluran (Enfluran Pharmacia<sup>®</sup>, Ethrane<sup>®</sup>) ausgeführten Narkose auf fluorierte Narkosegase sensibilisiert war.

Weitz J et al. Anaesthesia 1997; 52: 892-5

### Leberzellschädigung

82 Personen, die wegen chirurgischen Eingriffen anästhesiert werden mussten, erhielten *Halothan oder Isofluran*. Um subklinische Leberzellschädigungen zu erfassen, wurde bei diesen Personen die *Glutathion-Transferase-Alpha* (GSTA) bestimmt. Bei den Patienten, die mit Isofluran anästhesiert wurden, stieg der GSTA-Wert von durchschnittlich 1,8 µg/l (vor der Narkose) auf 4,3 µg/l an. In der Halothan-Gruppe betragen die entsprechenden GSTA-Werte

2,1 µg/l (vor der Narkose) und 6,2 µg/l (nach der Narkose). Sowohl mit Halothan als auch mit Isofluran kam es also zu einem signifikanten Anstieg; dagegen war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. Bei zwei Personen war der GSTA-Anstieg nach Halothan besonders ausgeprägt. Die Autoren schliessen, dass die hepatozelluläre Integrität von beiden Narkosemitteln beeinträchtigt wird. Halothan-Anästhesie scheint in einzelnen Fällen eine stärkere Leberzellschädigung zu verursachen.

Tiainen P, Rosenberg PH. Br J Anaesth 1996; 77: 744-7

*Nachdem heute mehrere Berichte über letal verlaufene Lebernekrosen nach Isofluran-Narkosen vorliegen, kann nicht mehr am hepatotoxischen Potential auch dieses Medikamentes gezweifelt werden. Wahrscheinlich ergibt sich die relative Toxizität der verschiedenen Narkosegase aus der verschieden grossen Bedeutung hepatischer Biotransformation. Während ein verhältnismässig grosser Anteil von Halothan in der Leber durch das CYP2E1-Zytochrom metabolisiert wird, unterliegt offenbar nur ein kleiner Prozentsatz einer Isoflurandosis dem gleichen metabolischen Prozess. Das Risiko deletärer Narkosefolgen ist deshalb unter Isofluran wahrscheinlich wesentlich geringer.*

### FENFLURAMIN

#### Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe

Cholestase (Terbinafin)  
Clarithromycin  
Digoxintoxizität (Clarithromycin)  
Ergotismus (Clarithromycin)  
Fenfluramin  
Geschmacksverlust (Terbinafin)  
Isofluran  
Kammerflimmern (Clarithromycin/Disopyramid)  
Lebernekrose (Isofluran)  
Leberzellschädigung (Isofluran)  
Psoriasis (Terbinafin)  
Pulmonale Hypertonie (Fenfluramin/Phentermin)  
Rhabdomyolyse (Clarithromycin/Ciclosporin/Simvastatin)  
Terbinafin

#### Texte dieser Ausgabe

zusammengestellt und kommentiert von E. Gysling

## Tödliche pulmonale Hypertonie

Einer 30jährige Frau wurden im April 1996 Fenfluramin und

Über die Problematik der von Appetitzüglern induzierten Nebenwirkungen haben wir schon wiederholt berichtet.

In den USA ist es nun bei Verwendung der Kombination von Fenfluramin und Phentermin (z.B. Ionamine®) zu einer Häufung von Herzklappenfehlern gekommen, so dass Fenfluramin und Dexfenfluramin aus dem Handel gezogen werden mussten.

Einzelheiten dazu sind in infomed-screen (Nummer 9/Okttober 1997, Seite 68) nachzulesen.

Frühere pharma-kritik-Berichte zu Dexfenfluramin:

Keller M. pharma-kritik 1992; 14: 14-5

Keller R. pharma-kritik 1993; 15: 9-10

Markennamen:

Dexfenfluramin: Isomeride®

Fenfluramin: Adipomin®, Ponflural®

Phentermin zur Gewichtsreduktion verschrieben. Nach vier Wo-

chen Behandlung mit diesen beiden Medikamenten klagte sie neu über *Dyspnoe* und setzte die Appetitzügler ab.

Im September 1996 klagte sie immer noch über *Dyspnoe*, hatte auch *Ödeme* und erlitt eine *Synkope*. Eine weitere *Synkope* trat im November 1996 auf und ein EKG zeigte dann eine rechtsventrikuläre Hypertrophie. In der Echokardiographie fand sich ein grosser, diffus hypokinetischer und erweiterter rechter Ventrikel.

Eine Herzkatheteruntersuchung ergab eine schwere pulmonale Hypertonie. Die Patientin wurde mit einem intravenösen Prostaglandin und oralen Antikoagulantien behandelt. Nach weiteren Komplikationen starb die Frau im Februar 1997.

Dillon KA et al. JAMA 1997; 278: 1320

*Mit diesem Bericht zu Fenfluramin soll noch einmal darauf hingewiesen werden, wie wenig es offenbar braucht, dass Appetitzügler zu Katastrophen führen. Die hier beschriebene Frau hatte die Fen-Phen-Kombination ja nur während vier Wochen genommen! Dass diese junge Frau sterben musste, obwohl sie – wie die Autoren des Berichtes sagen – «keineswegs krankhaft dick» war, ist doch eigentlich ein Skandal, weiss man doch schon lange von den gefährlichen Auswirkungen der Amphetaminderivate auf den Lungenkreislauf.*

*Natürlich ist die Problematik der von Appetitzüglern verursachten kardiovaskulären Komplikationen mit dem weltweiten Rückzug von Dexfenfluramin und Fenfluramin nicht definitiv behoben. Es ist daher wichtig, weiterhin wachsam zu bleiben.*

## CLARITHROMYCIN

## Digoxin-Toxizität

Clarithromycin ist eines der neueren Makrolidantibiotika, das recht häufig verwendet wird. So findet es z.B. oft im Rahmen der Eradikation von *Helicobacter pylori* Verwendung.

Die folgenden Texte informieren über die Bedeutung und den aktuellen Stellenwert von Clarithromycin:

Langtry HD, Brogden RN. Drugs 1997; 53: 973-1004

Amsden GW. Clin Ther 1996;18: 56-72

Zimmerli W. Schweiz Rundsch Med Prax 1996; 85: 1240-4

Markennamen: Klacid®, Klaciped®

Bei einem 87jährigen Mann, der wegen eines Vorhofflimmerns seit längerer Zeit antikoaguliert wurde sowie Digoxin (0,25 mg/Tag) und Molsidomin (Corvaton®) erhielt, wurde in Anbetracht einer antralen Metaplasie eine Eradikation von *Helicobacter pylori* durchgeführt. Neben Clarithromycin (1000 mg/Tag) wurde auch Omeprazol (Antra®) verabreicht. Nach ein paar Tagen musste er wegen eines *Sturzes* und *Inappetenz* hospitalisiert werden. Es fand sich ein *Digoxinspiegel von 2,8 ng/ml* (üblicher therapeutischer Bereich: 0,8 bis 2,0 ng/ml). Nach Absetzen von Clarithromycin und Digoxin besserte sich der Zustand des Patienten innerhalb von drei Tagen und der Digoxinspiegel sank auf 1,1 ng/ml. Digoxin wurde dann erneut verabreicht; nach etwa einer Woche ergab sich so ein Digoxinspiegel von 1,1 ng/ml. Nun wurde versucht, Clarithromycin in reduzierter Dosis (500 mg/Tag) nochmals zu geben. Da es aber innerhalb von zwei Tagen erneut zu einem starken Anstieg des Digoxinspiegels kam (bis auf 3,1 ng/ml), musste das Medikament abgesetzt werden.

Guillemet C et al. Presse Méd 1997; 26: 512

Ein 78jähriger Mann mit koronarer Herzkrankheit und chronischer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance um 25 ml/min) wurde unter anderem mit Digoxin (0,25 mg/Tag), Diuretika, einem Betablocker und einem ACE-Hemmer behandelt. Er erhielt dann neu wegen einer Bronchitis Clarithromycin (2mal 250 mg/Tag). Nach vier Tagen Behandlung musste er infolge eines *Schwächezustands*, *Inappetenz*, *Brechreiz* und *Erbrechen* hospitalisiert werden. Es fand sich ein *Digoxin-Plasmaspiegel von 3,89 ng/ml*. Nach dem Absetzen von Clarithromycin und Digoxin besserte sich sein Zustand rasch wieder.

Clarithromycin hemmt wie Erythromycin *Eubacterium lentum*, einen Darmkeim, der bei einem Teil der Behandelten für den intestinalen Metabolismus von Digoxin verantwortlich ist. Die Autoren des Berichtes sind der Ansicht, dieser Mechanismus sei neben der Niereninsuffizienz für den Anstieg des Digoxinspiegels verantwortlich gewesen.

Laberger P, Martineau P. Ann Pharmacother 1997; 31: 999-1002

Eine 78jährige Frau, die wegen Herzinsuffizienz mit Digoxin (0,25 mg/Tag) behandelt wurde, erhielt wegen einer grippeähnlichen Erkrankung mit Fieber, Brechreiz und Erbrechen täglich 2mal 500 mg Clarithromycin. Dies führte jedoch nicht zur Besserung; es kam auch noch *Durchfall* hinzu. Sie wurde ins Spital aufgenommen, wo sich ein *Digoxin-Plasmaspiegel von 4,3 ng/ml* fand. EKG-Veränderungen im Bereich des ST-Segmentes waren mit einer Digoxin-intoxikation kompatibel; später wurden zudem mehrere

Episoden einer (asymptomatischen) *ventrikulären Tachykardie* beobachtet. Nach Absetzen von Clarithromycin und Digoxin verschwanden die Symptome innerhalb von drei Tagen. Die Patientin konnte am siebenten Spitaltag entlassen werden; ihr Digoxinspiegel betrug noch 1,2 ng/ml. Auch in diesem Fall wurde angenommen, dass die Eradikation von Darmkeimen zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit von Digoxin geführt hatte. Nawarskas JJ et al. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 864-66

### **Kammerflimmern unter Clarithromycin/Disopyramid**

Bei einer 74jährigen Frau, die seit vielen Jahren wegen eines Tachykardie-Bradykardie-Syndroms mit Disopyramid (Norpace<sup>®</sup>, 2mal 200 mg/Tag) behandelt wurde, musste wegen eines Ulcus duodeni im Spital eine Eradikation von *Helicobacter pylori* vorgenommen werden. Die Patientin erhielt Omeprazol (40 mg/Tag), Clarithromycin (500 mg/Tag) und Metronidazol (z.B. Flagyl<sup>®</sup>, 800 mg/Tag). Nach sechs Tagen Behandlung kollabierte die Frau plötzlich. Man stellte ein *Kammerflimmern* fest. Die Patientin konnte reanimiert werden. Im EKG fand sich eine deutliche Verlängerung des QTc-Intervalls (625 msec), ein Befund, der sich noch während mehreren Tagen trotz Absetzen von Disopyramid nachweisen liess. Eine intensivmedizinische Behandlung während zwei Tagen war notwendig, schliesslich konnte die Frau aber in gutem Zustand entlassen werden.

Wiederholte Bestimmungen der Blutspiegel von Disopyramid lassen annehmen, dass die Eliminationshalbwertszeit dieses Medikaments deutlich verlängert war. Die Autoren des Berichtes erklären die Verzögerung der Elimination mit der Hemmung der CYP3A-Zytochromfamilie durch Clarithromycin.

Paar D et al. *Lancet* 1997; 349: 326-7

### **Rhabdomyolyse unter Clarithromycin/Ciclosporin/Simvastatin**

Eine 54jährige Frau wurde nach einer Nierentransplantation viele Jahre lang mit Ciclosporin (Sandimmun<sup>®</sup>), Prednison und Azathioprin (Imurek<sup>®</sup>) sowie wegen einer Hypercholesterinämie mit Simvastatin (Zocor<sup>®</sup>) behandelt. Ihr Plasmakreatinin befand sich im Bereich von 180 bis 215 µmol/l, die Ciclosporin-Plasmaspiegel waren konstant (um 100-160 ng/ml). Wegen einer Handinfektion durch *Mycobacterium haemophilum* wurde eine antibiotische Therapie mit Clarithromycin (2mal 500 mg/Tag) notwendig. Drei Wochen später hatte die Patientin einen Ciclosporin-Plasmaspiegel von 1200 ng/ml und ein Plasmakreatinin von 340 µmol/l. Sie musste mit *akuten Muskelschmerzen und einer stark erhöhten Kreatinphosphokinase* hospitalisiert werden. Simvastatin wurde abgesetzt und die Dosen von Ciclosporin, Prednison und Clarithromycin reduziert. Die Beschwerden bildeten sich zurück und Ciclosporin- und Kreatininspiegel kehrten auf die Basiswerte zurück. Die Rhabdomyolyse war wahrscheinlich durch eine Erhöhung des Simvastatin-Plasmaspiegels infolge direkter CYP3A-Hemmung durch Clarithromycin oder infolge kompetitive CYP3A-Hemmung durch die hohen Ciclosporinspiegel erklärt.

Die Autoren des Berichtes untersuchten anschliessend bei fünf gesunden Freiwilligen die Auswirkungen einer Clarithromycin-Verabreichung auf die Funktion der CYP3A-Zytochrome. Die Enzymfunktion wurde mit einem *Erythromycin-Atemtest* unter Verwendung von <sup>14</sup>C-markiertem Erythromycin getestet. Die CYP3A-Aktivität wurde von Clarithromycin durchschnittlich um 26% reduziert.

Spicer ST et al. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 194-6

### **Ergotismus**

Eine 59jährige Frau erhielt seit 5 Tagen wegen einer vermuteten Sinusitis Clarithromycin (1000 mg/Tag), als sie bei einem typischen Migräneanfall Ergotamin (2 mg, z.B. in Cafegot<sup>®</sup>) einnahm. Diese Dosis hatte sie vor der Clarithromycin-Behandlung ohne Komplikationen vertragen. Diesmal entwickelte sie innerhalb von 2 Stunden einen *Nackenschmerz und Schwellung, Schmerzen und bläuliche Verfärbung der Zunge*. Bei der Untersuchung fand sich ein Blutdruck von 200/110 mm Hg, die Zunge und die Finger waren zyanotisch. Eine Karotis-Arteriographie zeigte eine starke Einengung beider Zungenarterien. Die Frau wurde mit Natriumnitroprussid und Heparin intravenös behandelt. Zwölf Stunden später bildeten sich die Anomalien an der Zunge zurück und die Behandlung wurde abgebrochen. Fünf Wochen nach diesem Ereignis erlitt die Patientin einen plötzlichen Visusverlust; eine Riesenzellarteriitis wurde vermutet und mit Prednison behandelt. Obwohl eine Biopsie der A. temporalis ein normales Resultat ergab, konnte die Diagnose aufgrund des späteren Verlaufs bestätigt werden. Die Autoren vermuten, dass die Zungenischämie einerseits auf der Riesenzellarteriitis, andererseits auf einer Ergotamin-Clarithromycin-Interaktion beruhte.

Horowitz RS et al. *Arch Intern Med* 1996; 156: 456-8

*Clarithromycin verursacht offensichtlich häufig Interaktionen, die meistens auf der Hemmung der CYP3A-Zytochrome beruhen. Ausser den hier ausführlicher dargestellten Fallberichten finden sich in der jüngeren Literatur auch Rapporte von Interaktionen mit oralen Antikoagulantien, Kortikosteroiden und mit Cisaprid (Prepulsid<sup>®</sup>). In einem Vergleich bei gesunden Freiwilligen verursachte Clarithromycin auch eine signifikante Verzögerung der Ausscheidung von Midazolam (Dormicum<sup>®</sup>) und eine Verlängerung des medikamentös induzierten Schlafes. Azithromycin (Zithromax<sup>®</sup>) hatte dagegen keine solche Wirkung auf Midazolam.*

### **TERBINAFIN**

#### **Cholestase**

Bei einem 43jährigen Mann, der seit zwei Wochen mit Terbinafin

behandelt wurde, traten ein *Exanthem mit Juckreiz* sowie ein *Icterus*

Terbinafin wird heute oft als ein Mittel der Wahl bei Nagelmykosen bezeichnet. Bei dieser Indikation kann es zu einer Heilung führen, wenn ältere Mittel wie Griseofulvin (Fulcin<sup>®</sup>) versagen. Im Gegensatz zu den Azolen verursacht es kaum je klinisch bedeutsame Interaktionen.

Die für eine Therapie der Hautmykosen geeigneten Medikamente wurden ausführlicher besprochen in: Majstorovic R. *pharma-kritik* 1995; 17: 73-6

Markenname: Lamisi<sup>®</sup>

auf. Die Laboruntersuchungen liessen auf eine kombinierte hepatozelluläre und cholestatiche Schädigung schliessen. Eine extrahepatische Obstruktion konnte ausgeschlossen werden, serologische Untersuchungen ergaben keine Anhaltspunkte für eine virale Hepatitis. Die Leberbiopsie ergab Befunde, die einer Arzneimittel-

tel-induzierten cholestatischen Schädigung entsprachen. Nach Absetzen von Terbinafin besserte sich das klinische Bild nicht gleich. Erst nach einer Behandlung mit Kortikosteroiden kam es zu einer Besserung der Beschwerden und der Laborbefunde. Acht Monate nach dem Abschluss der Steroidbehandlung ergaben die Leberfunktionstests normale Resultate.

Shiloah E et al. Harefuah 1997; 133: 11-2

Eine 75jährige Frau erkrankte an einem *Icterus mit Juckreiz*, nachdem sie während vier Wochen mit Terbinafin behandelt worden war. Labortests ergaben Hinweise auf eine gemischte hepatzelluläre und cholestatische Leberschädigung. Nach Absetzen von Terbinafin normalisierten sich die Bilirubinwerte innerhalb von drei Monaten, eine anikterische Cholestase war aber mehr als sechs Monate lang nachweisbar. Eine Leberbiopsie nach sechs Monaten zeigte eine zentrilobuläre Cholestase, eine gewisse portale Fibrose und eine Reduktion der Zahl interlobulärer Gallengänge.

Mallat A et al. Dig Dis Sci 1997; 42: 1486-8

### Exazerbation einer Psoriasis

Bei zwei Patienten mit einer Psoriasis vulgaris kam es 12 bzw. 17

Tage nach dem Beginn einer Terbinafin-Behandlung zu einer *Exazerbation* der Psoriasis.

Ein weiterer Patient, der ebenfalls eine stabile Psoriasis mit Plaques hatte, entwickelte akut *pustuläre Läsionen*, nachdem er während drei Wochen mit Terbinafin behandelt worden war.

Bei einer vierten Person, die bisher keine Psoriasis hatte, traten nach 27 Tagen Terbinafin-Behandlung Hautveränderungen im Sinne einer *pustulären Psoriasis* auf. In allen Fällen bildeten sich die psoriatischen Läsionen deutlich oder vollständig zurück, als Terbinafin abgesetzt wurde.

Gupta AK et al. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 858-62

### Geschmacksverlust

In einer holländischen Untersuchung wurden 87 Fälle von *Geschmacksverlust* unter Terbinafin mit 362 Kontrollen verglichen. Die Kontrollpersonen hatten Terbinafin erhalten, aber keine Geschmacksstörung erlitten. Bei den von der Geschmacksstörung Betroffenen hatte es vom Beginn der Behandlung an durchschnittlich 35 Tage gedauert, bis diese Nebenwirkung auftrat. Terbinafin wurde in der Regel in einer Tagesdosis von 250 mg eingenommen. 12 Personen hatten gleichzeitig *Geschmacks- und Geruchsstörungen*. Innerhalb von vier Monaten nach dem Absetzen von Terbinafin war die Geschmacksstörung wieder verschwunden. Im Vergleich mit den Kontrollpersonen waren die von einer Geschmacksstörung Betroffenen älter und leichter. Personen über 55 Jahre mit einem Körpermassenindex unter 21 kg/m<sup>2</sup> hatten ein rund 13mal höheres Risiko als Junge (unter 35 Jahren). Die Autoren raten, bei älteren, mageren Leuten, die wenig essen, eine Terbinafinbehandlung nur unter strikter Kontrolle durchzuführen.

### Häufigkeit verschiedener Nebenwirkungen

In einer Zusammenfassung von vier offenen Studien, die in Grossbritannien, den Niederlanden, Deutschland und Österreich durchgeführt wurden, wird über 25'884 Personen berichtet, die mit Terbinafin behandelt wurden. Etwa drei Viertel dieser Personen

hatten eine Nagelmykose; praktisch alle erhielten Terbinafin in einer Dosis von 250 mg/Tag.

Unerwünschte Ereignisse wurden bei 10,5% der Behandelten beobachtet. Fast die Hälfte dieser Personen hatten *gastrointestinale Beschwerden* (Brechreiz, Durchfall, Bauchschmerzen). Die *Haut* war bei 2,3% betroffen, wobei Exantheme, Pruritus, Urtikaria und Ekzeme beobachtet wurden.

Alle anderen möglicherweise therapeutisch induzierten Probleme waren sehr selten. Etwas mehr als 5% der Behandelten brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen vorzeitig ab.

Hinweise auf relevante Interaktionen konnten nicht gefunden werden.

Hall M et al. Arch Dermatol 1997; 133: 1213-9

*Ein reversibler Geschmacksverlust ist keine schwerwiegende Gesundheitsstörung, eine Nagelmykose aber oft auch nicht. Mit anderen Worten: Terbinafin dient meistens zur Behandlung einer relativ gutartigen Erkrankung, ist in der Regel wirksam, aber doch nicht völlig frei von Problemen. Der Ratschlag der holländischen Kollegen, bei älteren Leuten besonders vorsichtig zu sein, verdient sicher Beachtung.*

#### Fragen zur Pharmakotherapie?

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

info-pharma, Postfach 528, 9501 Wil

Telefon 071 - 910 08 66 - Telefax 071 - 910 08 77

e-mail: infomed@infomed.org

Telefonprechstunden:

Montag 9-12, Mittwoch 14-17 und Freitag 9-12 Uhr.

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

*Diese Nummer wurde am 26. November redaktionell abgeschlossen.*

# pharma-kritik

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

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktionsassistentin: Ariane de Luca  
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler  
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 98.- (Studierende Fr. 49.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 182.-, Einzelnummer Fr. 7.-  
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil  
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail infomed@infomed.org  
© 1997 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.