

Jahrgang 19

Nummer 13/1997

Zwei neue Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten: Candesartan und Irbesartan (A. de Luca) 49

Mit Candesartan und Irbesartan sind jetzt insgesamt bereits vier Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten auf dem Schweizer Markt. Es gibt innerhalb dieser Gruppe kaum relevante Unterschiede in der Pharmakodynamik und auch die kinetischen Unterschiede sind nicht so bedeutsam, wie dies zum Teil in der Werbung hervorgehoben wird. Diese Medikamente sind bisher alle nur als Antihypertensiva zugelassen. Sie zeichnen sich nach bisherigem Wissen durch eine bemerkenswert gute Verträglichkeit aus.

Synopsis

Zwei neue Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Candesartan und Irbesartan

A. de Luca

Candesartan (Atacand, Blopess) und Irbesartan (Aprovel) sind zwei neue Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, die zur Behandlung der leichten bis mittelschweren essentiellen Hypertonie empfohlen werden.

Chemie/Pharmakologie

Candesartan und Irbesartan sind Imidazolderivate, die wie die schon früher eingeführten Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Losartan (Cosaar®) und Valsartan (Diovan®) eine Biphenyl-Tetrazolseitenkette aufweisen.^{1,2} Alle diese Verbindungen blockieren den Subtyp AT₁ der Angiotensin-II-Rezeptoren spezifisch und ohne agonistische Aktivität. Es bestehen kaum Unterschiede in den pharmakodynamischen Eigenschaften der verschiedenen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten. Am Modell der Kaninchenaorta sind Candesartan und Irbesartan nicht-kompetitive AT₁-Hemmer, d.h. sie unterdrücken die maximale Wirkung von Angiotensin II.

Zu den bei arterieller Hypertonie relevanten Effekten von Angiotensin II gehören die Vasokonstriktion, die Stimulation der renalen Natriumrückresorption und die Aldosteronfreisetzung. Die Angiotensin-II-Plasmaspiegel regulieren über eine negative Rückkopplung die Freisetzung von Renin. Das Renin-Angiotensin-System spielt eine Schlüsselrolle in der Regulierung des Blutdrucks und des Natriumhaushalts. Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten führen zu einem Anstieg der Plasminogen- und der Angiotensin-II-

Spiegel sowie zu einer leichten bis deutlichen Abnahme der Aldosteron-Plasmaspiegel. Für Irbesartan konnte auch eine dosisabhängige Zunahme der Natrium- und Chloridausscheidung im Urin nachgewiesen werden.³ Im Vergleich mit ACE-Hemmern werden für Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten folgende Vorteile genannt: Sie vermitteln eine spezifischere und vollständige Hemmung der Angiotensinwirkung. Ausserdem hemmen sie das Enzym Kininase II nicht und führen deshalb nicht zur Akkumulation von Bradykinin. Der letztere Effekt der ACE-Hemmer gilt als mindestens teilweise verantwortlich für unerwünschte Wirkungen dieser Medikamente (insbesondere für den Husten).

Pharmakokinetik

Während der Wirkungsmechanismus weitgehend identisch ist, finden sich bei den pharmakokinetischen Eigenschaften der verschiedenen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten doch einige Unterschiede. Eine synoptische Zusammenstellung findet sich in Tabelle 1.

Candesartan

Candesartan wird (wie Losartan) als «Prodrug» in Form von Candesartan-Cilexetil verabreicht. Bei der gastrointestinalen Resorption wird das Molekül praktisch vollständig zum aktiven Metaboliten hydrolysiert.⁴ Dieser erreicht 4 Stunden nach der Einnahme maximale Plasmaspiegel. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 40%. Im Bereich therapeutischer Dosen ist die Plasmakonzentration linear von der Dosis abhängig. Die terminale Plasmahalbwertszeit der aktiven Verbindung beträgt durchschnittlich 9 Stunden. Wiederholte tägliche Einmalgaben führen nicht zu einer Akkumulation des Medikaments im Körper. Candesartan wird überwiegend als aktive Substanz über Galle und Urin ausgeschieden. Weniger als 20% einer verabreichten Dosis werden hepatisch zu einem inaktiven Metaboliten umgewandelt. Rund 70% einer Dosis finden sich in Form von Candesartan oder inaktivem Metaboliten im Stuhl, etwa 30% im Urin.

	Candesartan	Irbesartan	Losartan	Valsartan
Markennamen	Atacand, Blopress	Aprovel	Cosaar	Diovan
Tagesdosis*	8-16 mg	150-300 mg	50-100 mg	80-160 mg
Wichtigste aktive Substanz	Metabolit	Irbesartan	Metabolit	Valsartan
Bioverfügbarkeit**	40%	70%	33%	25%
Verminderung der Bioverfügbarkeit durch Nahrung	fehlend	fehlend	gering	deutlich
Plasmahalbwertszeit**	9 Stunden	13 Stunden	8 Stunden	9 Stunden
Elimination	biliär/renal	biliär/renal	biliär/renal	biliär/renal
Preis der niedrigeren Tagesdosis in CHF (Grosspackung)	1.99	1.97	1.97	1.97

Legende:

* Hier sind die in den Studien am häufigsten verwendeten antihypertensiven Tagesdosen genannt.

** Diese Angaben (Bioverfügbarkeit, Plasmahalbwertszeit) beziehen sich auf die wichtigste aktive Substanz, also eventuell auf den aktiven Metaboliten.

Bei Personen über 65 Jahren sind Plasma-Spitzenpiegel und die «Area under (the) Curve» um 50% höher als bei Jungen und die Plasmahalbwertszeit leicht (auf 9 bis 12 Stunden) verlängert.⁴ Eine leichte bis mittelschwere Leberinsuffizienz beeinflusst die Pharmakokinetik von Candesartan nicht signifikant. Bei Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit dagegen stark verlängert, z.B. bei Personen mit einer Kreatininclearance zwischen 31 und 60 ml/min auf durchschnittlich 17 Stunden.⁵

Irbesartan

Irbesartan, ein pharmakologisch aktiver Wirkstoff, wird nach oraler Verabreichung rasch resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt 60 bis 80% und wird von gleichzeitiger Einnahme von Nahrungsmitteln nicht beeinflusst. Maximale Plasmaspiegel sind nach etwa 1,5 Stunden erreicht. Im Bereich therapeutischer Dosen ist die Plasmakonzentration linear von der Dosis abhängig. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt 11 bis 15 Stunden. Etwa drei Tagen nach Beginn einer regelmässigen Einnahme wird ein Fließgleichgewicht erreicht.⁶ In der Leber wird Irbesartan über eine Glukuronidkonjugation oder Oxidation metabolisiert; es entstehen acht inaktive Metaboliten. Die Oxidation erfolgt hauptsächlich durch das Zytochrom CYP 2C9. Die Metaboliten werden sowohl mit der Galle als auch mit dem Urin ausgeschieden. Nur kleinste Mengen finden sich in unveränderter Form im Urin. Bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ergeben sich keine bedeutsamen Änderungen der Pharmakokinetik.

Klinische Studien

Die beiden neuen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten wurden bisher ganz überwiegend bei Personen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie untersucht.

Candesartan

In den bisher vorliegenden Studien sind mehr als 5000 Personen mit Candesartan behandelt worden. In der Regel handelte es sich um Personen mit diastolischen Blutdruckwerten zwischen 95 und 110 mm Hg.

Sechs *Placebovergleichs-Studien* mit insgesamt 1482 Behandelten zeigen für eine einmal täglich verabreichte Dosis zwischen 4 und 16 mg Candesartan eine signifikante, dosisabhängige Blutdrucksenkung, z.B. mit 8 mg/Tag um 10/6 mm Hg.⁷ In offenen Langzeitstudien konnte etwa die Hälfte aller Behandelten mit einer Candesartan-Tagesdosis bis zu 8 mg (Monotherapie) erfolgreich behandelt werden.⁸

In einer Doppelblindstudie wurden 334 Personen mit diastolischen Blutdruckwerten zwischen 95 und 114 mm Hg während acht Wochen mit Candesartan (8 oder 16 mg/Tag), *Losartan* (50 mg/Tag) oder Placebo behandelt. Die 8-mg-Tagesdosis von Candesartan war mit einer Senkung des diastolischen Blutdrucks um etwa 9 mm Hg gleich wirksam wie die 50-mg-Dosis von *Losartan*. Mit 16 mg Candesartan ergab sich eine signifikant stärkere Blutdrucksenkung.⁹

Während 12 Wochen wurde Candesartan doppelblind mit dem ACE-Hemmer *Enalapril* (Reniten®) verglichen: 335 Personen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie erhielten das neue Medikament in einer Tagesdosis von 4, 8, oder 12 mg bzw. Enalapril (10 mg/Tag) oder Placebo. Während die 4-mg-Tagesdosis keine signifikante Blutdrucksenkung ergab, wurde mit allen anderen aktiven Therapien eine praktisch gleichwertige Senkung des diastolischen Blutdrucks um etwa 10 mm Hg erreicht.¹⁰ Ein weiterer Vergleich mit Enalapril, bei der die Dosis individuell titriert wurde und 24-Stunden-Blutdruckmessungen durchgeführt wurden, zeitigte ein sehr ähnliches Resultat.¹¹

Im Rahmen einer randomisierten Studie bei *Diabeteskranken* mit Hypertonie wurden 35 Personen mit Mikroalbuminurie speziell beobachtet. Unter Placebo stieg die Proteinausscheidung leicht an, unter Candesartan (8 bis 16 mg/Tag) nahm sie dagegen deutlich ab.¹²

Wie andere Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten kann Candesartan mit *Diuretika kombiniert* werden: Der Zusatz von Candesartan zu Hydrochlorothiazid (12,5 mg/Tag) führte in einer Doppelblindstudie innerhalb weniger Wochen zu einer weiteren Blutdrucksenkung. Das Diuretikum allein senkte den Blutdruck um 5/3 mm Hg, die Kombination mit Candesartan (8 mg/Tag) um 13/8 mm Hg.¹³

Irbesartan

In die bisher durchgeführten Irbesartan-Studien wurden über 7500 Personen aufgenommen. Auch hier handelt es sich ganz überwiegend um Personen mit diastolischen Blutdruckwerten zwischen 95 und 110 mm Hg. Das Medikament wurde in der Regel einmal täglich verabreicht.

In doppelblinden Dosisfindungsstudien mit insgesamt 889 Behandelten fand sich ein gegenüber *Placebo* signifikanter blutdrucksenkender Effekt ab einer Tagesdosis von 50 bis 100 mg Irbesartan. Die innerhalb von 8 Wochen erreichte Blutdrucksenkung mit einer Dosis von 100 mg/Tag betrug etwa 10/9 mm Hg, mit einer 300-mg-Dosis 13/12 mm Hg.¹⁴ In einer anderen Doppelblindstudie erhielten 215 Personen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie während 8 Wochen täglich entweder einmal 75 mg oder 150 mg oder zweimal 75 mg oder Placebo. 24-Stunden-Messungen zeigten, dass eine 150-mg-Dosis ebenso gut blutdrucksenkend wirkt wie zwei tägliche 75-mg-Dosen. Auch die 75-mg-Tagesdosis führte zu einer signifikanten Blutdrucksenkung; eine Blutdruck-Normalisierung wurde jedoch mit dieser Dosis nicht signifikant häufiger als mit Placebo erreicht.¹⁵ In offenen Langzeitstudien war Irbesartan in einer Tagesdosis von 100 bis 300 mg als Monotherapie bei etwa der Hälfte der Behandelten genügend wirksam.¹⁶

In einer Doppelblindstudie erhielten 567 Personen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie während 8 Wochen Irbesartan (150 oder 300 mg/Tag), *Losartan* (100 mg/Tag) oder Placebo. Mit einer Blutdrucksenkung von etwa 11-12 (systolisch) und 9-10 mm Hg (diastolisch) waren 150 mg Irbesartan und 100 mg *Losartan* praktisch gleich wirksam. Mit der 300-mg-Dosis wurde dagegen eine etwas stärkere Wirkung erreicht (Blutdrucksenkung um 16/12 mm Hg).¹⁷

Irbesartan wurde ferner in verschiedenen Studien mit *Enalapril* verglichen: In einer Doppelblindstudie bei 192 Personen mit einem diastolischen Blutdruck zwischen 95 und 110 mm Hg konnten die initialen Dosen (Irbesartan: 75 mg/Tag, Enalapril: 10 mg/Tag) individuell bis auf das Vierfache gesteigert werden. Die beiden Medikamente waren ähnlich wirksam. Bei 28% der mit Irbesartan

Behandelten und bei 24% der mit Enalapril Behandelten musste die Dosis auf 300 bzw. 40 mg gesteigert werden, um optimale Resultate zu erlangen.¹⁸

Bei 159 Blutdruckkranken mit *hohen* diastolischen Werten (115 bis 130 mm Hg) konnte mit Irbesartan (150-300 mg/Tag) oder Enalapril (20-40 mg/Tag), beide ergänzt durch offen hinzugefügte weitere Antihypertensiva, ein gleichwertiges Resultat erreicht werden. Bei knapp 60% konnte der Blutdruck normalisiert werden.¹⁹

Irbesartan wurde auch mit dem Betablocker *Atenolol* (Tenormin® u.a.) verglichen: Eine multizentrische Doppelblindstudie umfasste 231 Personen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie, die 75 bis 150 mg Irbesartan oder 50 bis 100 mg *Atenolol* erhielten. Die beiden Medikamente waren ähnlich wirksam: nach 12 Wochen war mit Irbesartan eine Blutdrucksenkung um 15/12 mm Hg, mit *Atenolol* um 13/12 mm Hg erreicht. Irbesartan beeinflusste die Herzfrequenz nicht, *Atenolol* senkte sie dagegen durchschnittlich um 9 Schläge pro Minute.²⁰

In einer doppelblinden Pilotstudie erhielten 47 Diabeteskranke mit Hypertonie und Proteinurie Irbesartan (75 bis 300 mg/Tag) oder *Amlodipin* (Norvasc®, 2,5 bis 10 mg/Tag). Der systolische Blutdruck wurde von *Amlodipin* etwas mehr gesenkt als von Irbesartan; dagegen führte nur Irbesartan zu einer leichten Abnahme der Proteinurie.²¹

Genügt die Monotherapie mit Irbesartan nicht, so kann es mit *Hydrochlorothiazid kombiniert* werden, was innerhalb weniger Wochen zu einer weiteren Blutdrucksenkung führt.²

Unerwünschte Wirkungen

Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten verursachen nach bisherigem Wissen kaum mehr unerwünschte Wirkungen als Placebo. Dies gilt auch für Candesartan und Irbesartan. In den bisher durchgeführten Studien klagten 10 bis 12% der Behandelten über *Kopfschmerzen*. Schwindel, Müdigkeit und Husten wurde unter Candesartan oder Irbesartan von 1 bis 8% beobachtet. Dieselben Symptome waren aber unter Placebo etwa gleich häufig. Im Vergleich mit ACE-Hemmern fällt insbesondere die grössere Inzidenz von Husten unter ACE-Hemmern auf. Ein Angioödem wurde bisher unter den beiden neuen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten nicht rapportiert. Es ist anzunehmen, dass es sich allenfalls um ein sehr seltenes Problem handeln würde; es gibt einzelne Fallberichte von Angioödemem unter *Losartan*. Bei Personen, die mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten behandelt werden, treten auch keine klinisch signifikanten Abweichungen der labormedizinischen Parameter auf.

Interaktionen

Da Irbesartan (wie *Losartan*) durch CYP 2C9 metabolisiert wird, besteht grundsätzlich ein Interaktionspotential. Bisher sind allerdings keine klinisch fassbaren Interaktionen beschrieben worden.

Dosierung/Verabreichung/Kosten

Candesartan (Atacand, Blopress) steht als Tabletten in drei Dosierungen (4, 8 und 16 mg) zur Verfügung. Das Medikament ist in der Schweiz kassenzulässig. Die Standarddosierung beträgt 8 bis 16 mg *einmal* täglich. Erfahrungen bei älteren Leuten sind bisher erst in geringem Umfang vorhanden. Bei Personen mit einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance unter 30 ml/min) soll die Behandlung mit 4 mg/Tag begonnen werden. Bei Personen mit leichten bis mässigen chronischen Lebererkrankungen ist keine

Dosisanpassung notwendig. Die 8-mg-Tagesdosis verursacht monatliche Kosten von CHF 59.70, die 16-mg-Dosis kostet CHF 71.65 pro Monat.

Irbesartan (Aprovel) ist als Tabletten zu 150 mg erhältlich. Auch dieses Medikament ist in der Schweiz kassenzulässig. Die übliche Anfangs- und Erhaltungsdosis einer Irbesartan-Therapie beträgt 150 mg *einmal* täglich; eine Dosissteigerung auf 300 mg/Tag ist möglich. Eine Dosisanpassung ist offenbar weder bei reduzierter Nieren- oder Leberfunktion noch bei älteren Leuten erforderlich. Die 150-mg-Tagesdosis kostet CHF 59.- monatlich, die 300-mg-Tagesdosis das Doppelte.

Für *beide neuen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten* gelten im übrigen die gleichen Verschreibungsregeln wie für die schon bisher vorhandenen Medikamente dieser Klasse: Weil es zu Nierenschäden beim Kind kommen kann, sollen diese Arzneimittel in der *Schwangerschaft* nicht eingenommen werden. Da entsprechende Erfahrungen fehlen, sollen diese Medikamente auch *stillenden Frauen* oder *Kindern* nicht verschrieben werden. Bei Personen mit Volumendefizit (z.B. infolge einer diuretischen Behandlung) ist zu Beginn der Therapie Vorsicht angezeigt.

Die neuen Medikamente können andererseits durchaus mit Thiazididiuretika *kombiniert* werden. Die Erfahrungen mit anderen Kombinationen sind noch gering.

Was die Kosten anbelangt, lassen sich die verschiedenen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten nicht gut vergleichen, da äquivalente Dosen noch nicht recht festgelegt sind. Sollte sich bestätigen, was die jetzt vorliegenden Studien zeigen, so wäre Irbesartan innerhalb dieser Arzneimittelklasse klar die kostengünstigste Option. Mit 150 mg Irbesartan liess sich nämlich dieselbe Wirkung wie mit 100 mg Losartan (das doppelt soviel kostet) erreichen. Dieser Kostenvorteil ginge allerdings verloren, wenn es sich ergäbe, dass doch besser 300 mg Irbesartan gegeben werden. ACE-Hemmer sind grösstenteils nicht entscheidend billiger, gesamthaft jedoch wesentlich besser dokumentiert.

Kommentar

Die vorläufige Bilanz für die neuen Angiotensin-Rezeptorantagonisten lautet vorwiegend positiv. Natürlich sind alle Arzneimittel in den ersten Jahren nach der Einführung in den Markt noch vergleichsweise «unsicher» – seltene Nebenwirkungen tauchen in der Regel erst auf, wenn ein Medikament wirklich von vielen Leuten angewendet wird. Bisher sind jedoch noch keine schwerwiegenden Probleme dieser Substanzklasse entdeckt worden.

*Noch sind aber viele Wissenslücken zu schliessen. Es ist unklar, ob sich mit Angiotensin-Rezeptorantagonisten bei der **Herzinsuffizienz** eine ähnliche günstige Beeinflussung von Morbidität und Mortalität wie mit den ACE-Hemmern erreichen lässt. Entsprechende Studien sind im Gange. Diese werden uns hoffentlich auch zeigen, ob ACE-Hemmer allenfalls in höheren als den bisher empfohlenen Dosen gegeben werden sollten.*

*Im Bereich der **Hypertoniebehandlung** verfügen die auf das Renin-Angiotensin-System einwirkenden Medikamente im Gegensatz zu den «altbewährten» Betablockern und Diuretika noch kaum über eine Dokumentation in bezug auf klinische Endpunkte. Es gibt reichlich Argumente dafür, dass ein Erfolg bei Surrogatendpunkten (also die Blutdrucksenkung) nicht notwendigerweise auf einen echten klinischen Nutzen (also z.B.*

eine reduzierte Inzidenz von Herzinfarkten) schliessen lässt. Entsprechende Studien benötigen Zeit.

Zurzeit stellen Angiotensin-Rezeptorantagonisten besonders dann eine gute Alternative dar, wenn unter ACE-Hemmern störende Nebenwirkungen (Husten, Angioödem) auftreten. Ob sie das theoretisch vorhandene Potential einer hochwirksamen und dennoch nebenwirkungsfreien Blutdrucksenkung erfüllen, wird sich erst in einigen Jahren sagen lassen.

Literatur

- 1 Nishikawa K et al. J Hum Hypertens 1997; 11 (Suppl 2): S9-17
- 2 Gillis JC, Markham A. Drugs 1997; 54: 885-902
- 3 Burnier M et al. Hypertension 1995; 25: 602-9
- 4 Hübner R et al. J Hum Hypertens 1997; 11 (Suppl 2): S19-25
- 5 de Zeeuw D et al. J Hum Hypertens 1997; 11 (Suppl 2): S37-42
- 6 Marino MR et al. J Clin Pharmacol 1998; 38: 246-55
- 7 Elmfeldt D et al. J Hum Hypertens 1997; 11 (Suppl 2): S49-53
- 8 Sever P, Holzgreve H. J Hum Hypertens 1997; 11 (Suppl 2): S69-73
- 9 Andersson OK, Neldam S. Blood Press 1998; 7: 53-9
- 10 Franke H. J Hum Hypertens 1997; 11 (Suppl 2): S61-2
- 11 Zanchetti A et al. J Hum Hypertens 1997; 11 (Suppl 2): S57-9
- 12 Trenkwalder P et al. J Hum Hypertens 1997; 11 (Suppl 2): S81-3
- 13 Plouin PF. J Hum Hypertens 1997; 11 (Suppl 2): S65-6
- 14 Pool JL et al. Am J Hypertens 1996; 9: 152A (Abstract)
- 15 Fogari R et al. J Hypertens 1997; 15: 1511-8
- 16 Littlejohn T et al. Am J Hypertens 1997; 10: 119A (Abstract)
- 17 Kassler-Taub K et al. Am J Hypertens 1998; 11: 445-53
- 18 Mimran A et al. J Hum Hypertens 1998; 12: 203-8
- 19 Larochelle P et al. Am J Cardiol 1997; 80: 1613-5
- 20 Stumpe KO et al. Blood Press 1998; 7: 31-7
- 21 Pohl M et al. Am J Hypertens 1997; 10: 105 (Abstract)

Diese Nummer wurde am 15. Mai 1998 redaktionell abgeschlossen.

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
Telefonsprechstunden:
Montag 9-12, Mittwoch 14-17 und Freitag 9-12 Uhr.
Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

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, Thomas Weissenbach
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
© 1998 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.