

Jahrgang 12	Nr. 14	28. Juli 1990
<b>Amlodipin</b> (P. Ritzmann).....		53
Ein neuer Typ II-Kalziumantagonist, der sich durch eine lange Wirkungsdauer auszeichnet. Vergleiche mit anderen Medikamenten der gleichen Gruppe liegen zurzeit nicht vor. Der Stellenwert der neuen Substanz kann deshalb noch nicht festgelegt werden.		
<b>Zolpidem</b> (E. Gysling) .....		55
Kein Benzodiazepin, in praktischer Hinsicht den Benzodiazepinen aber sehr ähnlich. Ob dieses neue Schlafmittel wirklich einen Fortschritt darstellt?		

## Synopsis

### Amlodipin

P. Ritzmann

Amlodipin (Norvasc®), ein neuer Kalziumantagonist, wird zur Behandlung der Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Amlodipin gehört zur Gruppe der *Dihydropyridine*, deren bekanntester Vertreter Nifedipin (z.B. Adalat®) ist. Im Gegensatz zu Nifedipin ist Amlodipin gut wasserlöslich und photostabil. In Tierversuchen ergaben sich Hinweise, dass Amlodipin langsamer an die Rezeptoren gebunden wird als Nifedipin. Dadurch setzen die Wirkungen von Amlodipin allmählich und mit einer gewissen Verzögerung ein.

Die Wirkungen von Amlodipin auf Herz und Kreislauf entsprechen sonst denen von Nifedipin. Das Medikament kann somit ebenfalls als *Typ II-Kalziumantagonist* bezeichnet werden. Durch Blockierung des langsamen Kalziumstromes in die glatten Muskelzellen kommt es zu einer Vasodilatation mit Verringerung des peripheren Widerstandes. Dadurch wird der arterielle Blutdruck – vor allem bei erhöhten Ausgangswerten – gesenkt. Die elektrophysiologischen Veränderungen am Herzen sind vergleichsweise gering: Herzfrequenz, Überleitungszeit und Kontraktilität werden in therapeutischen Dosen wenig beeinflusst.

#### Pharmakokinetik

In seinem pharmakokinetischen Verhalten weist Amlodipin gegenüber den bisher erhältlichen Kalziumantagonisten einige Besonderheiten auf: Seine *Resorption* aus dem Magen-Darm-Trakt ist gut, erfolgt aber *ungewöhnlich langsam*; Spitzenkonzentrationen im Plasma werden erst nach etwa acht Stunden erreicht. Der Grund für diese Verzögerung, die unabhängig von der Darreichungsform beobachtet wird, ist nicht völlig geklärt.

Die hepatische «First Pass»-Extraktion von Amlodipin ist vergleichsweise gering. Die biologische Verfügbarkeit beträgt etwa 60% und die interindividuelle Streuung relativ klein (52 bis 88%). Amlodipin wird *langsam eliminiert*. Die Plasmahalbwertszeit liegt im Bereich von 35 bis 45 Stunden. Der Zeitraum bis zum Erreichen eines Konzentrationsgleichgewichtes im Plasma beträgt bei einmaliger täglicher Dosierung etwa eine Woche. Der Plasmaspiegel ist dann ungefähr dreimal so hoch wie nach der ersten Dosis. Amlodipin wird in der Leber metabolisiert, seine inaktiven Abbauprodukte grösstenteils im Urin ausgeschieden. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde eine deutlich verlängerte Halbwertszeit gemessen. Auch bei *älteren Menschen* liess sich eine Tendenz zu verlangsamter Elimination beobachten. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz hingegen wurde keine signifikante Verlangsamung der Elimination gefunden.<sup>1</sup>

#### Klinische Studien

Neben grösseren placebokontrollierten Studien sind einige doppelblinde Vergleichsstudien mit Medikamenten aus anderen Substanzgruppen publiziert. Daten zu kontrollierten Vergleichen mit anderen Dihydropyridinen (z.B. mit Nifedipin) sind bisher nicht verfügbar.

In einer Dosisfindungsstudie konnte bei Personen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie eine dosisabhängige Senkung des Blutdruckes nachgewiesen werden. Die besten Therapieerfolge wurden mit Dosen von 5 oder 10 mg täglich erzielt.<sup>2</sup>

In einer einfachblinden Studie wurde das Blutdruck-Tagesprofil mittels intraarterieller Messung registriert; unter der Einwirkung von Amlodipin und von Placebo ergaben sich parallel verlaufende Blutdruckkurven, wobei die Werte unter Amlodipin während 24 Stunden signifikant tiefer lagen.<sup>3</sup>

Eine weitere Arbeit dokumentiert die Wirksamkeit von Amlodipin als Zweitsubstanz in einer Kombination mit Captopril (z.B. Lopirin®).<sup>4</sup>

145 Hypertoniepatienten wurden doppelblind mit Amlodipin oder *Hydrochlorothiazid* (z.B. Esidrex®) behandelt. Die Tagesdosis wurde nach Bedarf angepasst bis maximal 10 mg Amlodipin bzw. 100 mg Hydrochlorothiazid. Nach 12 Wochen Behandlungsdauer konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Blutdruckverhalten der beiden Gruppen festgestellt werden. Bei jeweils etwa 60% der Patienten wurde der Therapieerfolg als genügend befunden. Bei den übrigen Patienten beider Gruppen konnte im weiteren Studienverlauf durch die Kombination der Erstsubstanz mit 50 bis 100 mg Atenolol (z.B. Tenormin®) eine vergleichbare weitere Blutdrucksenkung erzielt werden.<sup>5</sup>

In einer Doppelblindstudie bei 160 Patienten wurde die Blutdruckwirkung von Amlodipin, *Verapamil* (z.B. Isopitin®) und Placebo verglichen. Die tägliche Dosis wurde nach Bedarf auf maximal 10 mg Amlodipin bzw. 320 mg Verapamil gesteigert; die Mehrzahl der Behandelten erhielt von der fünften Studienwoche an die maximale Dosis. Nach acht Wochen Behandlungsdauer waren die Blutdruckwerte mit beiden Medikamenten signifikant tiefer als in den Kontrollgruppen. Der diastolische Blutdruck wurde mit Amlodipin signifikant stärker als mit Verapamil gesenkt. Bei 72% der Amlodipin-Gruppe konnte er unter 90 mm Hg oder um mindestens 10 mm Hg gesenkt werden. Mit Verapamil gelang dies nur bei 48%, mit Placebo bei 33%.<sup>6</sup>

Zwei doppelblinde Vergleichsstudien mit *Atenolol* (mit 125 bzw. 197 Patienten), die praktisch identische Versuchsanordnungen aufwiesen, zeigten nach jeweils acht Behandlungswochen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Blutdruckverhalten und Therapieerfolgen. Beide Medikamente senkten den Blutdruck bei jeweils 60 bis 70% der Behandelten auf ein befriedigendes Niveau.<sup>7,8</sup> In der einen Studie wurde die maximale Tagesdosis (10 mg Amlodipin bzw. 100 mg Atenolol) allerdings von mehr Patienten mit Amlodipin als von Patienten mit Atenolol benötigt; dennoch war Atenolol leicht (nicht-signifikant) überlegen.<sup>8</sup>

In einem doppelblinden *Vergleich mit Placebo* wurde die Wirkung von Amlodipin bei 136 Patienten mit stabiler chronischer Angina pectoris untersucht. Registriert wurden das Auftreten von Beschwerden unter Belastung, die Häufigkeit der pektanginösen Attacken und der Bedarf an Nitroglycerin. Amlodipin senkte die Anfallshäufigkeit und den Nitroglycerinbedarf. Ausserdem wurde eine dosisabhängige Verbesserung der Belastbarkeit gefunden. Die Zeit bis zum Auftreten von Angina pectoris unter standardisierter Belastung war in der Gruppe, welche täglich 10 mg Amlodipin erhielt, signifikant verlängert.<sup>9</sup> Ähnliche Ergebnisse zeigen noch weitere, z.T. kleinere Arbeiten mit vergleichbarer Studienanordnung.

Über die klinische Wirksamkeit von Amlodipin bei *vasospastischer Angina pectoris* (Prinzmetal-Angina) berichtet eine vorläufige Veröffentlichung einer Studie bei 37 Patienten, die mit Amlodipin oder Placebo behandelt wurden. Unter Amlodipin wurden die Häufigkeit der Angina-pectoris-Anfälle und der Nitroglycerinbedarf vermindert.<sup>10</sup>

Die bisher einzige publizierte Arbeit, in der Amlodipin bei koronarer Herzkrankheit mit anderen Medikamenten verglichen wird, ist eine Vergleichsstudie mit dem Betablocker *Nadolol* (Corgard®). Bei 80 Patienten mit stabiler Angina pectoris reduzierten beide Substanzen die Häufigkeit von Anfällen und den Nitroglycerinbedarf. Die Verbesserung unter Belastung war nur in der Amlodipingruppe signifikant. Die Durchschnittsdosis waren dabei 7,7 mg Amlodipin bzw. 105 mg Nadolol.<sup>11</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Die in den Studien am häufigsten beobachtete unerwünschte Wirkung war das Auftreten von Beinödemen. Auch die meisten anderen beobachteten unerwünschten Wirkungen sind vom Nifedipin her bekannt und gelten als Folgen der Vasodilatation. Das Auftreten von Hitzewallungen («Flush»), Herzklopfen, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl – vor allem bei Therapiebeginn – wird einer exzessiven Vasodilatation zugeschrieben. Amlodipin könnte aufgrund seines langsameren Wirkungseintrittes in dieser Beziehung besser verträglich sein als Nifedipin. Dieser mögliche Vorteil ist allerdings klinisch noch kaum dokumentiert.

Unerwünschte Wirkungen, die seltener beobachtet wurden, sind Müdigkeit, Nausea, Muskelkrämpfe und Dyspnoe. Insgesamt wurden in den kontrollierten klinischen Studien unerwünschte Wirkungen bei 20 bis 50% der Behandelten registriert, zu Therapieabbrüchen kam es in 1 bis 6%. Teilweise konnte eine Abhängigkeit von der Dosis festgestellt werden.

Gegenüber den Vergleichssubstanzen Atenolol, Nadolol, Hydrochlorothiazid und Verapamil waren die insgesamt

aufgetretenen Nebenwirkungen und die Therapieabbrüche jeweils etwa gleich häufig.

*Interaktionen* mit anderen Medikamenten wurden bisher nicht beschrieben. Bei gesunden Probanden wurde keine Beeinflussung des Plasmaspiegels und der Ausscheidung von Digoxin gefunden. Gleichzeitige Einnahme von Cimetidin (Tagamet®) soll die Kinetik von Amlodipin nicht beeinflussen.<sup>12</sup>

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Amlodipin (Norvasc®) ist als Tabletten zu 5 mg und 10 mg erhältlich und kassenzulässig. Es wird für alle Indikationen eine einmalige tägliche Dosierung von initial 5 mg empfohlen; die Dosis kann bei Bedarf auf 10 mg gesteigert werden. Da die Tabletten nicht teilbar sind, ist eine Dosisanpassung nach unten (z.B. bei älteren Personen) nicht möglich. Zur Anwendung in der Schwangerschaft oder in der Stillzeit liegen zurzeit keine Daten vor.

Die Kosten für eine Behandlung mit Amlodipin belaufen sich auf monatlich Fr. 52.50 (bei 5 mg täglich) bzw. auf Fr. 86.– (bei 10 mg täglich). Mit Nifedipin (2mal 20 mg/Tag) ergeben sich Monatskosten von Fr. 37.60 bis Fr. 55.90, je nachdem, ob das Originalpräparat oder eines der kostengünstigeren Analogpräparate verschrieben wird.

### Kommentar

*Amlodipin ist ein Kalziumantagonist mit einer zuverlässigen 24-Stunden-Wirkung bei einmaliger täglicher Verabreichung. Eine vergleichsweise konstante biologische Verfügbarkeit kann als weiterer Vorteil gelten, da dies die Dosierung in der Praxis vereinfachen sollte. Es ist schade, dass Amlodipin bisher noch kaum mit Nifedipin oder anderen Dihydropyridinen verglichen worden ist. Der Stellenwert des neuen Medikamentes innerhalb seiner Substanzgruppe kann deshalb noch nicht festgelegt werden. Die bisher vorliegenden Studienresultate lassen annehmen, dass doch eine Mehrheit der Patienten die höhere Amlodipin-Dosis (10 mg/Tag) benötigen wird. Damit ergeben sich auch, im Vergleich mit Nifedipin, deutlich erhöhte Behandlungskosten.*

### Literatur

- 1 Burges RA, Dodd MG. Cardiovasc Drug Rev 1990; 8: 25-44
- 2 Frickl MH et al. J Int Med 1989; 225: 101-5
- 3 Heber ME et al. Br J Clin Pharmacol 1989; 27: 359-65
- 4 Maclean D et al. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12 (Suppl 7):85-8
- 5 Burriss JF et al. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12 (Suppl 7): 98-102
- 6 Lorimer AR et al. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12 (Suppl 7): 89-93
- 7 Frishman WH et al. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12 (Suppl 7): 103-6
- 8 De Bruijn B et al. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12 (Suppl 7): 107-9
- 9 Taylor SH et al. Am Heart J 1989; 118: 1133-4
- 10 Chahine RA et al. Am Heart J 1989; 118: 1128-30
- 11 Singh S et al. Am Heart J 1989; 118: 1137-8
- 12 Osterloh I. Am Heart J 1989; 118: 1114-9

## Synopsis

### Zolpidem

E. Gysling

Zolpidem (Stilnox®) wird zur Behandlung von Schlafstörungen empfohlen.

### Chemie/Pharmakologie

Zolpidem gehört zu den Imidazopyridinen, einer Substanzklasse, deren chemische Struktur sich von derjenigen der Benzodiazepine unterscheidet. Im ZNS wird die Substanz an den  $\omega_1$ -Rezeptor, einen Subtyp der Benzodiazepin-Rezeptoren, gebunden. Die Affinität zu anderen Benzodiazepin-Rezeptoren ist gering. Zolpidem wirkt stark sedativ, besitzt aber nur geringe muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften. Auch die anxiolytische Wirkung von Zolpidem soll relativ schwach sein; einzelne Studien ergaben allerdings in dieser Hinsicht keine wesentlichen Unterschiede zu den Benzodiazepinen.<sup>1</sup> Das Medikament verkürzt die Schlaflatenz und verlängert die Schlafdauer. Sein Einfluss auf die verschiedenen *Schlafphasen* ist in mehreren Studien untersucht worden: Unter niedrigen Dosen (5-10 mg) waren die Schlafphasen praktisch unbeeinflusst; insbesondere fand sich keine Veränderung der von «Rapid Eye Movements» (REM) gekennzeichneten Schlafphasen.<sup>2</sup> Mit höheren Dosen (10-20 mg) ergab sich dagegen oft ein verändertes Schlafbild, z.B. eine Zunahme des Schlafs im Stadium 2 und eine verlängerte Latenz bis zum ersten Auftreten von REM-Schlaf sowie manchmal eine reduzierte Dauer des REM-Schlafes.<sup>3</sup>

### Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme wird Zolpidem rasch und gut resorbiert; die biologische Verfügbarkeit beträgt etwa 70%. Maximale Plasmaspiegel sind nach rund 2 Stunden erreicht. Das Medikament wird in der Leber metabolisiert, wobei drei (inaktive) Hauptmetaboliten entstehen. Diese werden mit dem Stuhl und dem Urin ausgeschieden; in den Exkreten findet sich praktisch kein unverändertes Zolpidem. Die Plasmahalbwertszeit beträgt rund 2 Stunden. Bei Leberkranken ist die Metabolisierung von Zolpidem beeinträchtigt, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen und Halbwertszeiten führt. Die Ausscheidung kann auch bei Personen mit Niereninsuffizienz verzögert sein. Im Alter ist die Clearance des Medikamentes reduziert; es ergeben sich erhöhte Plasmakonzentrationen.<sup>4</sup>

### Klinische Studien

Zolpidem ist in einer Reihe von Studien mit Placebo und mit einzelnen Benzodiazepinen verglichen worden. Viele dieser Studien waren allerdings von kurzer Dauer (2 bis 7 Tage); zudem ist der grösste Teil der Resultate bisher nur in einem (von der Herstellerfirma nicht ganz unabhängigen) Kongressband<sup>5</sup> veröffentlicht worden.

In einer zwei Wochen dauernden Studie ergab eine abendliche Dosis von 10 mg Zolpidem bei sechs Personen mit Schlafstörungen eine signifikante Verkürzung der Schlaflatenz sowie eine Verlängerung der Schlafdauer; die Zahl der Schlafunterbrüche blieb unbeeinflusst.<sup>2</sup> Ob auch eine kleinere Dosis wirksam ist, lässt sich aufgrund der veröffentlichten Studien nicht sagen. In einer Dosisfindungsstudie unterschied sich jedenfalls die 5 mg-Dosis nicht wesentlich vom Placebo.<sup>6</sup>

In einer Studie bei 84 älteren Personen wurde Zolpidem (10 oder 20 mg abends) mit Flunitrazepam (Rohypnol®, 1 mg abends) verglichen: Schlaflatenz und -dauer wurden von den drei Therapien ähnlich günstig beeinflusst; unter Flunitrazepam waren die Schlafunterbrüche weniger zahlreich; am Morgen fühlten sich die Patienten nach der 10 mg-Zolpidem-Dosis am besten.<sup>7</sup> Eine drei Monate lang dauernde Studie ergab für Zolpidem (20 mg/Tag) eine vergleichbare Wirkung wie für Triazolam (Halcion®, in der heute als zu hoch erkannten Dosis von 0,5 mg/Tag).<sup>8</sup>

Zolpidem ist in mehreren Studien auch als *Prämedikation* vor Operationen eingesetzt worden. Eine 20 mg-Dosis hat in einem Doppelblind-Vergleich eine ähnliche Sedation wie Midazolam (Dormicum®, 15mg) ergeben; Midazolam hatte aber eine stärkere anxiolytische Wirkung.<sup>9</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Eine Zusammenfassung der Resultate verschiedener Studien, die total 1028 Patienten umfassten, nennt die folgenden Inzidenzen von unerwünschten Wirkungen: Schwindel 5,2%, Müdigkeit 5,2%, Kopfschmerzen 3,0%, Nausea oder Erbrechen 2,5%, Asthenie 2,4%.<sup>10</sup> Unter höheren Dosen und/oder bei älteren Personen wurden relativ häufig Stürze, Verwirrungszustände und Sehstörungen beobachtet. Bei Personen mit obstruktiver Schlafapnoe hat Zolpidem (20 mg/Tag) – im Gegensatz zu Flurazepam (Dalmadorm®, 30 mg/Tag) – zu einer Zunahme der nächtlichen Apnoe- oder Hyponoe-Episoden geführt.<sup>11</sup>

Nach Absetzen von Zolpidem scheinen keine «Rebound»-Effekte aufzutreten; das Medikament ist aber in dieser Hinsicht kaum direkt mit Benzodiazepinen verglichen worden. Am Tag nach der Einnahme von Zolpidem als Schlafmittel findet sich gemäss mehreren Untersuchungen keine wesentliche Beeinträchtigung der psychomotorischen Funktionen. In einer Studie verursachten 20 mg Zolpidem etwa gleich häufig (bei etwa 45% der Patienten) wie Midazolam (15 mg) eine anterograde Amnesie.<sup>9</sup>

Ob Zolpidem zur Gewöhnung und Abhängigkeit führen kann, ist noch ungenügend bekannt. Drogengewohnte Versuchspersonen beurteilten Zolpidem in einer Doppelblindstudie als benzodiazepinähnlich, jedoch im Vergleich mit Diazepam (Valium® u.a.) als weniger sedierend.<sup>12</sup>

Eine Zolpidem-Vergiftung kann das Bild einer Opiatvergiftung imitieren, reagiert aber prompt auf den Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil (Anexate®).<sup>13</sup>

*Interaktionen:* Zusammen mit anderen Substanzen, die das Zentralnervensystem dämpfen, kann Zolpidem zu übertriebener Sedation führen.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Zolpidem (Stilnox®) ist als teilbare Filmtabletten zu 10 mg erhältlich. Es ist zur Zeit nicht kassenzulässig. Die Herstellerfirma empfiehlt, bei Schlafstörungen vor dem Zubettgehen eine Tablette (10 mg) einzunehmen. Ältere Personen sollen die Behandlung mit einer halben Tablette beginnen. Die abendliche Dosis kann bis zu 20 mg, bei älteren Personen bis zu 10 mg gesteigert werden. Von der Behandlung schwangerer und stillender Frauen sowie von Kindern wird vorläufig abgeraten. Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen muss die Dosis reduziert und individuell angepasst werden. Wie bei anderen Schlafmitteln wird von einer langfristigen Einnahme abgeraten. Eine 10 mg-Dosis kostet – je nach Packungsgrösse – zwischen 80 und 90 Rappen; Benzodiazepine sind billiger (übliche Dosen kosten 35 bis 50 Rappen).

### Kommentar

*Zolpidem unterscheidet sich zwar in seiner Struktur und in gewissen pharmakologischen Eigenschaften von den Benzodiazepinen. Ob es sich aber in der praktischen Anwendung als Schlafmittel vorteilhaft von den Benzodiazepinen abhebt, ist zurzeit nicht überzeugend dokumentiert. Es gibt deshalb vorläufig keinen Grund, das vergleichsweise teure Zolpidem den Benzodiazepin-Schlafmitteln vorzuziehen.*

### Literatur

- 1 Lebrault C et al. *Anesthesiology* 1989; 71: 300
- 2 Monti JM. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 461-6
- 3 Merlotti L et al. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 9-14
- 4 Morselli PL et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: A 63
- 5 Sauvanet JP et al, eds. *Imidazopyridines in sleep disorders*. New York: Raven Press, 1988
- 6 Roger M et al. In: Sauvanet JP et al, eds. *Imidazopyridines in sleep disorders*. New York: Raven Press, 1988: 279-87
- 7 Emeriau JP et al. In: Sauvanet JP et al, eds. *Imidazopyridines in sleep disorders*. New York: Raven Press, 1988: 317-26
- 8 Louvel E et al. In: Sauvanet JP et al, eds. *Imidazopyridines in sleep disorders*. New York: Raven Press, 1988: 327-37
- 9 Pahud J et al. *Anesthesiology* 1988; 69: 555
- 10 Palminteri R, Narbonne G. In: Sauvanet JP et al, eds. *Imidazopyridines in sleep disorders*. New York: Raven Press, 1988: 351-61
- 11 Cirignotta F et al. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 29: 807-9
- 12 Jasinski DR, Preston DR. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: A 189
- 13 Lheureux P et al. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9: 105-7

---

### Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. P. Ritzmann, Schäflisbergstr. 7, CH-9000 St.Gallen

---

## pharma-kritik

---

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil) unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktion: Marianne Beutler, Urs Peter Masche  
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt  
Verlagsmitarbeiterin: Susanne Brändle-Schibenegg  
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich  
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 80.- (Studenten Fr. 40.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 140.-, Einzelnummer Fr. 7.-  
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18  
© 1990 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.