

Jahrgang 10

Nr. 7

14. April 1988

Arzneimittel-Interaktionen: neue Erkenntnisse (E. Gysling)..... 25
Wechselwirkungen – Entzündungshemmer – Antiphlogistika – Antirheumatika – Antihypertensiva –
Diuretika – Betablocker – Orale Antikoagulantien – Methotrexat – Lithiumsalze – Kalziumantagonisten
– Verapamil – Diltiazem – Digitalisglykoside – Antibiotika – Chemotherapeutika – Hormone –
Hormonantagonisten – ACE-Hemmer – Captopril – Enalapril – Kaliumsparende Diuretika – Kaliumsalze
– Ciclosporin

Update

Arzneimittel-Interaktionen: neue Erkenntnisse

E. Gysling

In den fünf Jahren, seit die letzte Interaktionen-Liste in pharma-kritik erschienen ist, sind viele Hunderte von Berichten über bekannte und «neue» Arzneimittel-Interaktionen veröffentlicht worden. Es ist schwierig, aus diesen Berichten ganz unterschiedlicher Qualität eine Liste zusammenzustellen, welche die *wirklich relevanten Interaktionen* enthält. Immerhin sind heute mehrere, regelmässig revidierte Listen in deutscher Sprache verfügbar, so dass es sich erübrigt, auch in pharma-kritik nochmals entsprechende Tabellen abzudrucken. Dagegen lohnt es sich, die *neuerkann-*ten oder erst neuerdings genauer erfassten Interaktionen genauer anzusehen.

Auch die folgende Zusammenstellung stellt eine *Auswahl* dar und erhebt nicht den Anspruch, alle wesentlichen Aspekte zu beleuchten. So wird u.a. auf eine Beschreibung der komplexen, z.T. neu beobachteten Interaktionen mit Antiepileptika verzichtet.

Interaktionen mit Entzündungshemmern

Wenn man bedenkt, wie häufig nicht-steroidale Entzündungshemmer verschrieben werden, so überrascht es, wie *wenig* wir über Interaktionen mit Entzündungshemmern wissen. Bestimmte Interaktionen sind zwar für einzelne Substanzen gut dokumentiert. Aufgrund dieser Interaktionen kann *vermutet* werden, dass andere Entzündungs-

hemmer analoge Probleme verursachen. Dies ist aber gar nicht immer zutreffend. So wäre es z.B. falsch, von der bekannten Interaktion zwischen Phenylbutazon und oralen Antikoagulantien abzuleiten, alle Entzündungshemmer verstärkten die Antikoagulantienwirkung im gleichen Masse.

Entzündungshemmer und Antihypertensiva

Indometacin (Indocid®) vermindert die blutdrucksenkende Aktivität von Diuretika, Betablockern, ACE-Hemmern, Hydralazin (Slow-Apresolin®) und Prazosin (Mini-press®). Diese Blutdruckwirkung von Indometacin entsteht wahrscheinlich, weil die Substanz die Synthese von gefässerweiternden Prostaglandinen hemmt und so den renalen Blutfluss reduziert.¹

Auch andere Entzündungshemmer (z.B. Ibuprofen = Bru-fen®; Naproxen = Apranax®, Naprosyn®, Proxen®; Piroxi-cam = Felden®) können verschiedene Antihypertensiva antagonisieren.² In einer Doppelblindstudie erhielten 45 Patienten zu ihrer üblichen antihypertensiven Medikation während drei Wochen zusätzlich Ibuprofen (3mal 400 mg/Tag), Paracetamol (z.B. Panadol®, 3mal 1 g/Tag) oder Placebo. Nur in der Ibuprofen-Gruppe stieg der Blutdruck an, durchschnittlich um etwa 6 mm Hg.³

Bisher sind aber nur bei wenigen Entzündungshemmern solche Untersuchungen durchgeführt worden; wiederholt haben sich auch nur geringfügige (nicht-signifikante) Effekte ergeben. Sulindac (Clinoril®) scheint die Wirkung von Betablockern und ACE-Hemmern nicht zu beeinträchtigen und hat in einer Studie den blutdrucksenkenden Effekt von Thiaziden sogar verstärkt.⁴ Andererseits hemmt Sulindac die diuretische und antihypertensive Wirkung von Furosemid (Lasix®).^{5,6}

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder anderen Ursachen verminderter Nierenperfusion sind Prostaglandine wahrscheinlich für die Aufrechterhaltung einer adäquaten Nierenfunktion von besonderer Bedeutung. Dies sind die Patienten, bei denen das Risiko einer signifikanten Interaktion «Entzündungshemmer + Diuretikum/Antihypertensivum» am grössten ist.⁷

Entzündungshemmer und Antikoagulantien

Die gerinnungshemmende Wirkung der oralen Antikoagulantien wird durch die gleichzeitige Verabreichung von Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon (Butazolodin[®]), Oxphenbutazon (Rapostan[®], Tanderil[®]) oder Mefenaminsäure (Ponstan[®]) messbar verstärkt. Es ist nicht völlig klar, worauf die dabei beobachtete Verlängerung der Prothrombinzeit beruht. Wahrscheinlich können noch mehrere weitere Entzündungshemmer diese Interaktion verursachen; einige, wie Diclofenac (Voltaren[®]), Ibuprofen (Brufen[®]), Naproxen (Apranax[®], Naprosyn[®], Proxen[®]) und Tolmetin (Tolectin[®]) beeinflussen die Prothrombinzeit dagegen kaum.⁸ Alle Entzündungshemmer können aber gastro-intestinale Schleimhautläsionen verursachen und hemmen die Plättchenaggregation. Deshalb sollten sie bei antikoagulierten Patienten alle sehr vorsichtig eingesetzt werden.

Entzündungshemmer und Methotrexat

In den letzten Jahren sind mehrere Berichte erschienen, welche die Gefahr einer Wechselwirkung zwischen Entzündungshemmern und Methotrexat aufzeigen. Die Interaktion beruht wahrscheinlich auf einer Hemmung der tubulären Sekretion von Methotrexat, was eine massive Zunahme des Plasmaspiegels zur Folge hat. Azapropazon (Prolixan[®]), Diclofenac (Voltaren[®]), Indometacin (Indocid[®]), Ketoprofen (Profenid[®]), Naproxen (Apranax[®] u.a.), Phenylbutazon (Butazolodin[®] u.a.) und Salizylate haben so schwere Fälle einer Methotrexat-Toxizität ausgelöst; mehrere Reaktionen verliefen tödlich.^{9,10} Beim heutigen Wissensstand muss vermutet werden, dass diese Interaktion von einem beliebigen Entzündungshemmer verursacht werden kann.

Entzündungshemmer und Lithium

Auch die Interaktion zwischen Entzündungshemmern und Lithiumsalzen wird mit einer reduzierten renalen Lithium-Clearance erklärt. Der Anstieg der Lithiumspiegel in den toxischen Bereich ist von den verschiedensten Symptomen (Fingertremor, gastro-intestinale Beschwerden, Polydipsie/Polyurie u.a.) begleitet. Es scheint, dass diese Interaktion von sehr vielen Entzündungshemmern ausgelöst werden kann; einzig Sulindac (Clinoril[®]) ist offenbar eine Ausnahme.^{11,12}

Interaktionen mit Kalziumantagonisten

Diltiazem (Dilzem[®]), Nifedipin (Adalat[®]) oder Verapamil (Isoptin[®]) wurden während fünf Tagen in üblichen therapeutischen Dosen zehn Normalpersonen verab-

reicht. Vor und unmittelbar nach der Einnahme des Kalziumantagonisten wurde die Kinetik von Antiypurin (welches in der Leber oxydativ metabolisiert wird) und von Indocyanidgrün (zur Bestimmung des hepatischen Blutflusses) untersucht. Die Resultate lassen den Schluss zu, dass Diltiazem den Lebermetabolismus hemmt, Nifedipin den hepatischen Blutfluss erhöht und Verapamil sowohl den Metabolismus hemmt als auch den Blutfluss erhöht.¹³ Der grösste Teil der heute bekannten Interaktionen mit Kalziumantagonisten beruht auf der *Hemmung des oxidativen Metabolismus in der Leber* durch Verapamil und Diltiazem.

Kalziumantagonisten und andere kardiovaskulär aktive Medikamente

Verapamil führt zu einem starken Anstieg der Plasmakonzentrationen von *Digoxin* und *Digitoxin*.^{14,15} Dieser Kalziumantagonist hemmt nämlich einerseits die tubuläre Sekretion von *Digoxin*, andererseits die nicht-renale Elimination der beiden wichtigsten Herzglykoside. Die Interaktion wird zudem durch eine additive Wirkung auf die atrio-ventrikuläre Überleitung kompliziert. Die Effekte von Diltiazem sind variabel; Nifedipin hat gar keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen der Digitalisglykoside. Aber auch Verapamil kann ohne Schaden mit Digitalis zusammen gegeben werden, wenn die Interaktion bei der Dosierung berücksichtigt und gegebenenfalls Digitalis-Plasmaspiegel bestimmt werden.

Verapamil kann auch zu erhöhten *Chinidin*-Plasmaspiegeln führen. Die Kombination von Verapamil oder Diltiazem mit *Betablockern* hat infolge der additiven Wirkung auf Myokard und Reizleitungssystem eventuell eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion und/oder Bradykardie zur Folge.¹⁶ Auch eine Bradykardie nach Diltiazem + *Amiodaron* wird als additives Phänomen erklärt. Gleichzeitige Verabreichung von Verapamil mit *Prazosin* (Minipress[®])¹⁷ oder *Theophyllin*¹⁸ erhöht die Wirksamkeit bzw. Toxizität dieser Medikamente.

Kalziumantagonisten und Medikamente mit Wirkung am Nervensystem

Verapamil und Diltiazem verursachen – im Gegensatz zu Nifedipin – einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von *Carbamazepin*.¹⁹ Die gleichen Medikamente führen zu vermehrter *Lithiumtoxizität*, obwohl dabei keine erhöhten Plasmaspiegel beobachtet werden. Diese Interaktion hängt möglicherweise mit den Mechanismen zusammen, welche den Eintritt von Kalziumionen in die Zellen regulieren.²⁰

Ein ähnlicher Mechanismus mag für die Verlängerung der Wirkung von *nicht-depolarisierenden neuromuskulären Blockern* (z.B. Pancuronium = Pavulon[®]) verantwortlich sein, der bei verapamilbehandelten Patienten beobachtet wird.²¹

Andere Interaktionen der Kalziumantagonisten

Sowohl Diltiazem als auch Verapamil führen zu einem starken Anstieg der *Ciclosporin*-Plasmaspiegel.²² *Rifam-*

picin, ein starker Enzyminduktor, kann andererseits die Vera-pamil-Clearance beschleunigen.²³ *Cimetidin* und – in geringerem Masse – *Ranitidin* können die Wirkung von Nifedipin verstärken, wahrscheinlich teils infolge Enzymhemmung, teils infolge veränderter Resorption bei höherem Magen-pH.²⁴

Interaktionen mit oralen Antikoagulantien

Die Zahl möglicher Interaktionen mit Antikoagulantien steigt weiter an. In den letzten Jahren wurden neben der Wechselwirkung «Entzündungshemmer + Antikoagulantien», die weiter oben besprochen wurde, eine Reihe «neuer» Interaktionen gemeldet. Dabei muss allerdings ein Vorbehalt angebracht werden: Sehr viele Berichte über Interaktionen mit Antikoagulantien stammen aus Ländern, in denen überwiegend oder ausschliesslich *Warfarin* als Antikoagulant verwendet wird. Probleme, die mit *Warfarin* auftreten, sind aber *nicht immer auch mit anderen Antikoagulantien* zu beobachten. So scheint z.B. der Metabolismus von *Phenprocoumon* (*Marcoumar*®) weniger von anderen Medikamenten beeinflusst zu werden. Im Zweifelsfall ist es sicher vorzuziehen, die Prothrombinzeit häufiger zu bestimmen, als eine Blutung zu riskieren.

Antikoagulantien und Antibiotika/Chemotherapeutika

Erythromycin und verwandte Makrolide sind heute als Hemmer des oxydativen Lebermetabolismus erkannt.²⁵ Diese Antibiotika führen daher (bei unveränderter Antikoagulantien-Dosis) zu verstärkter Blutungsneigung.

Die Imidazol-Antimykotika *Ketoconazol* (*Nizoral*®) und *Miconazol* (*Daktarin*®, *Monistat*®) können, sofern sie in genügender Menge systemisch wirksam werden, die gerinnungshemmende Wirkung der Antikoagulantien verstärken.^{26,27} Diese Wirkung beruht wahrscheinlich ebenfalls auf einer Hemmung des oxydativen Abbaus der Antikoagulantien in der Leber.

Antikoagulantien und Hormone/Hormonantagonisten

Dass Androgene und «anabole Steroide» die Antikoagulantienwirkung verstärken können, ist schon seit längerem bekannt. Neu sind nun auch Blutungskomplikationen beschrieben worden, die bei antikoagulierten Frauen nach Verabreichung des Androgenderivates *Danazol* (*Danatrol*®, z.B. bei Endometriose) aufgetreten sind.²⁸ Der Mechanismus der androgenbedingten Verstärkung der Gerinnungshemmung ist nicht bekannt.

Schilddrüsenhormone verstärken die Antikoagulantienwirkung, offenbar indem sie den Abbau von Gerinnungsfaktoren fördern. Neuerdings ist darauf hingewiesen worden, dass *Thyreostatika* (*Propylthiouracil*, *Thiamazol* = *Methimazol*) in wirksamer Dosierung den gegenteiligen Effekt haben.²⁹

Aminoglutethimid (*Orimeten*®), der bei Mammakarzinom verwendete Synthesehemmer der Nebennierenrindenhormone, wirkt wie das verwandte Schlafmittel *Glutethimid* (*Doriden*®, nicht mehr im Handel) als Enzyminduktor. Frauen, die mit diesem Medikament behandelt werden, benötigen meistens höhere Antikoagulantien Dosen.³⁰

Interaktionen mit ACE-Hemmern

Die beiden verfügbaren ACE-Hemmer (*Captopril* = *Lopirin*®, *Enalapril* = *Reniten*®) werden heute nicht nur als Antihypertensiva, sondern zunehmend auch zur Behandlung der Herzinsuffizienz eingesetzt. Ihre Interaktionen sind nicht besonders zahlreich, bedürfen aber aufmerksamer Beachtung.

ACE-Hemmer und (kaliuretische) Diuretika

ACE-Hemmer werden oft und mit Erfolg gleichzeitig mit Diuretika verwendet. Unter gewissen Umständen kann jedoch die Interaktion von ACE-Hemmern und Diuretika zu einem gefährlichen Blutdruckabfall führen: Patienten, die infolge diuretischer Behandlung (oder aus anderen Gründen) eine *Hypovolämie* aufweisen, reagieren eventuell auf einen *neu* hinzugefügten ACE-Hemmer mit *akuter Hypotonie*. In dieser Situation kann es auch zu einem akuten Nierenversagen kommen.^{31,32} Nach den vorliegenden Berichten sind ganz verschiedene Diuretika (*Thiazide* und verwandte Substanzen, z.B. *Metolazon* = *Zaroxolyn*®; Schleifendiuretika wie *Furosemid* = *Lasix*® u.a.) an solchen Reaktionen beteiligt gewesen.

Bei diuretisch behandelten Patienten, die sich *nicht* in einem Zustand der Volumen- und Natriumverarmung befinden, sollen bedrohliche Blutdruck-Senkungen beim Start einer ACE-Hemmer-Behandlung selten sein.³³ Bei Patienten, die schon seit längerer Zeit ACE-Hemmer *und* Diuretika erhalten, treten keine Probleme auf; sowohl *Captopril* wie *Enalapril* sind denn auch in fixer Kombination mit Hydrochlorothiazid erhältlich (*Capozide*®, *Co-Reniten*®).

Die Ursache des akuten Blutdruckabfalls bei Patienten mit *Hypovolämie* beruht wohl darauf, dass in diesen Fällen für die Aufrechterhaltung einer adäquaten Nierenfunktion ein normal funktionierendes Renin-Angiotensin-System notwendig ist. Wenn dann ACE-Hemmer in die Funktion des Renin-Angiotensin-Systems eingreifen, kann es zu akuten Reaktionen kommen.

Die Problematik lässt sich vermeiden, indem die ACE-Hemmer-Behandlung bei Patienten unter Diuretika sehr vorsichtig und unter Blutdruck-Kontrolle begonnen wird. Dabei werden Einzeldosen von 6,25 bis 12,5 mg *Captopril* bzw. 2,5 bis 5 mg *Enalapril* verwendet. Für beide Präparate stehen besonders niedrig dosierte Tabletten zur Verfügung (*Lopirin*® COR, *Reniten*® submite), die aber nicht kassenzulässig sind. Bei offensichtlich hypovolämischen Patienten sollte das Diuretikum vorher vorübergehend weglassen werden.

ACE-Hemmer und kaliumsparende Diuretika/Kaliumsalze

ACE-Hemmer verursachen via ihre Einwirkung auf das Renin-Angiotensin-System eine Abnahme der Aldosteron-Plasmakonzentration, was weiter einen Anstieg des Kaliumspiegels zur Folge hat. Werden diese Medikamente mit *Kaliumsalzen* oder *kaliumsparenden Diuretika* (Amilorid = Midamor®, Spironolacton = Aldactone® u.a., Triamteren = Dyrenium®) zusammen eingenommen, so können die Kaliumwerte über die Norm ansteigen. Diese Interaktion scheint vor allem bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz ein *Hyperkaliämie-Risiko* darzustellen.³⁴ Es ist bemerkenswert, dass gleichzeitig verabreichtes Furosemid (Lasix® u.a.) nicht notwendigerweise vor einem stärkeren Anstieg der Kaliumwerte schützt.³⁵

Ciclosporin

Die Bedeutung von Ciclosporin (Sandimmun®) als Immunsuppressivum ist nach wie vor nicht definitiv festgelegt.³⁶ Das Medikament gelangt bei Patienten zur Anwendung, die aus verschiedenen Gründen (Niereninsuffizienz, multiple Medikamente) ein hohes Interaktions-Risiko aufweisen. Ciclosporin wird in der Leber von Cytochrom-P-450-Enzymen metabolisiert. Alle Substanzen, welche dieses Enzymsystem verändern (hemmen oder induzieren), beeinflussen deshalb die Ciclosporin-Plasmakonzentration. Je höher der Ciclosporinspiegel, desto grösser die Nephrotoxizität des Medikamentes.³⁶

Ciclosporin und Antibiotika/Chemotherapeutika

Erythromycin, Amphotericin B (Ampho-Moronal®, Fungizone®) und Ketoconazol (Nizoral®) führen zum Anstieg der Ciclosporinspiegel; dieser ist am wahrscheinlichsten durch Enzymhemmung verursacht. Eine erhöhte Nephrotoxizität wird aber auch beobachtet, wenn gleichzeitig Ciclosporin und Gentamicin gegeben werden, obwohl in diesem Fall keine erhöhten Ciclosporinspiegel nachweisbar sind. Dabei handelt es sich wohl um eine Addition der nephrotoxischen Wirkung beider Medikamente.³⁷

Rifampicin (wie auch Phenytoin, ein anderer Enzyminduktor) hat andererseits eine *Abnahme* der Ciclosporinkonzentration zur Folge.³⁸ Auch die Sulfonamide sollen den Ciclosporin-Metabolismus beeinflussen; die vorliegenden Berichte sind aber z.T. widersprüchlich.

Ciclosporin und Hormone

Sowohl Androgene als auch Östrogene und Gestagene (in oralen Kontrazeptiva) können zu einem klinisch relevanten Anstieg der Ciclosporin-Spiegel führen. Auch in diesen Fällen beruht die Interaktion wahrscheinlich auf der Enzymhemmung durch die Sexualhormone.³⁹

Literatur

- 1 A.S. Nies et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 226: 27, 1983
- 2 Drug Interactions Newsletter 7: 7, 1987
- 3 K.L. Radack: Ann. Int. Med. 107: 628, 1987
- 4 E. Steiness und S. Waldorff: Br. Med. J. 285: 1702, 1982
- 5 D.C. Brater et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 35: 229, 1984
- 6 D.G. Roberts et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 38: 258, 1985
- 7 M.J. Dunn: Ann. Rev. Med. 35: 411, 1984
- 8 Drug Interactions Newsletter 3: 49, 1983
- 9 R.R. Singh et al.: Lancet I: 1390, 1986
- 10 A. Thyss et al.: Lancet I: 256, 1986
- 11 M.M. Furnell und J. Davies: J. Drug Intell. Clin. Pharm. 19: 374, 1985
- 12 M.A. Ragheb und A.L. Powell: J. Clin. Psychiatry 47: 33, 1986
- 13 L.A. Bauer et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 40: 239, 1986
- 14 H.O. Klein et al.: Circulation 65: 998, 1982
- 15 J. Kuhlmann: Clin. Pharmacol. Ther. 38: 667, 1985
- 16 A.L. Soward et al.: Drugs 32: 66, 1986
- 17 F. Pasanisi et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 36: 716, 1984
- 18 T.G. Burnakis et al.: Clin. Pharm. 2: 458, 1983
- 19 M.J. Brodie et al.: Br. Med. J. 292: 1170, 1986
- 20 W.A. Price et al.: J. Clin. Pharmacol. 26: 717, 1986
- 21 R.M. Jones et al.: Anesth. Analg. 64: 1021, 1985
- 22 A. Lindholm et al.: Lancet I: 1262, 1987
- 23 K.H. Rahn et al.: N. Engl. J. Med. 312: 920, 1985
- 24 W. Kirch et al.: Dtsch. Med. Wschr. 108: 1757, 1983
- 25 E. Grau et al.: Arch. Int. Med. 146: 1639, 1986
- 26 A.G. Smith: Br. Med. J. 288: 188, 1984
- 27 M.C. Colguhoun et al.: Lancet I: 695, 1987
- 28 M. Small et al.: Scot. Med. J. 27: 331, 1982
- 29 Drug Interactions Newsletter 7: U-17, 1987
- 30 S. Kvinssland et al.: Breast Cancer Res. Treat. 7 (Suppl.): 73, 1986
- 31 K.J. Hogg et al.: Lancet I: 50, 1986
- 32 C. Funck-Brentano et al.: Br. Heart J. 55: 596, 1986
- 33 G.P. Hodzman et al.: Br. Med. J. 286: 832, 1983
- 34 J.L. Izzo et al.: J. Am. Med. Ass. 255: 2605, 1986
- 35 T.G. Burnakis und H.J. Mioduck: Arch. Int. Med. 144: 2371, 1984
- 36 F.J. Frey: pharma-kritik 8: 35, 1986
- 37 Drug Interactions Newsletter 7: 39, 1987
- 38 P. Howard et al.: Drug Intell. Clin. Pharm. 19: 763, 1985
- 39 Drug Interactions Newsletter 7: 35, 1987

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)

Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)
Redaktionsassistent: Urspeter Masche (Wil)
Verlagsmitarbeiter: Remo De Toffol, Susanne Schibenegg (Wil)
Übersetzungen: Verena Gysling-Looser (Wil)

Redaktionskommission:
W. Angehrn (St.Gallen), H. Bürgi (Solothurn), M. Eichelbaum (Stuttgart), F. Follath (Basel), P. Forrer (Chur), R. Fueter (Luzern), R. Gugler (Bonn), J.P. Guignard (Lausanne), F. Halter (Bern), G. Heimann (Aachen), J.H. Hengstmann (Berlin), E. Hochuli (Scherzingen), J. Kaufmann (Luzern), U. Klotz (Stuttgart), H.P. Ludin (Bern), P.J. Meier-Abt (Zürich), P. Möhr (Wädenswil), S. Mühlebach (Aarau), W. Pöldinger (Basel), R. Preisig (Bern), T.L. Vischer (Genf), K. Zürcher (Bern)

pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),
Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG
© 1988 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.