

Wechsel- und Nebenwirkungen

# Tumorthera- peutika und pflanzliche Arznei- und Lebensmittel



VON JÜRGEN BARTH

**W**echselwirkungen von und mit Arzneimitteln sind ein komplexes und fast unüberschaubares Problemfeld. Die Frage: „Was kann ich womit oder womit nicht einnehmen?“ kann nicht generell beantwortet werden. Meistens ist eine Einzelfallbetrachtung vorzunehmen, in einigen Fällen kann man das Problem aber bündeln.

## Allgemeines

Zugeführte Stoffe, seien es Medikamente oder Lebensmittel, verstoffwechselt der menschliche Körper durch Enzyme. Eine große Gruppe dieser Enzyme sind die sog. Cytochrome, besonders aus der Familie P450. Cytochrome, kurz CYP, kommen in allen Zellen vor, vornehmlich aber in der Leber und im Darm. In der Darmwand herrscht das Enzym vom Subtyp CYP3A4 vor und ist hier mit über 80 Prozent vertreten. Schon auf dem Weg aus dem Darm-

lumen in das Blut können so Substanzen bereits verstoffwechselt werden (1). Aus diesem Grund muss eine eingenommene Medikamentendosis nicht zwingend vollständig im Blut ankommen, die Bioverfügbarkeit liegt damit unter hundert Prozent. Diese naturgegebenen Effekte werden jedoch bei der Arzneistoffentwicklung berücksichtigt.

In der Leber ist mit 40 Prozent CYP3A4 vertreten, verstoffwechselt aber etwa 50 Prozent aller Medikamente.

Cytochrome können induziert (angeregt) oder inhibiert (gehemmt) werden. Eine Induktion führt zu einem beschleunigten Abbau und meist zu einer Wirkungsverminderung. So wird beispielsweise das Cytochrom 1A2 durch Rauchen (Schwelendosis mehr als fünf Zigaretten pro Tag) induziert. Schmerzmittel wie Paracetamol und Naproxen werden dadurch schneller abgebaut und wirken weniger oder kürzer. Ausnahme: Einige Arzneimittel, wie zum

Beispiel Tamoxifen, werden erst durch diese Verstoffwechslung aktiviert.

Eine Enzymhemmung bewirkt dagegen eine langsamere Verstoffwechslung, eine längere Wirkdauer oder höhere Wirkspiegel und birgt damit das Risiko von mehr Nebenwirkungen.

## Spezielles - CYP Hemmung im Darm

Ein Musterbeispiel einer tödlichen Bioverfügbarkeitserhöhung wurde 1997 veröffentlicht. Ein 29-jähriger Mann litt unter einer allergischen Rhinitis, nahm deshalb das Antiallergikum Terfenadin ein und verstarb nach zwei Gläsern Grapefruitsaft. Die Obduktion ergab außergewöhnlich hohe Spiegel des Antiallergikums, was zu Herzrhythmusstörungen und nachfolgendem Herztod führte (2). Aufgrund dieses Falls wurde Terfenadin in vielen Ländern vom Markt genommen. In der Bundesrepublik nicht. Die Inhalts-

stoffe der Grapefruit hemmen CYP3A4 in der Darmwand, das Medikament geht so ungehindert und unverstoffwechselt in das Blut über. Seine Bioverfügbarkeit steigt. Dieser Effekt hält auch nach nur einmaliger Einnahme für etwa fünf bis sieben Tage an (3). Betrifft das nun alle oralen Medikamente? Nein, dieser Effekt ist nur bedeutsam, wenn

- das Medikament in der Darmwand verstoffwechselt wird und
- eine besonders niedrige Bioverfügbarkeit hat.

Beispiel: Ist ein Blutdrucksenker zu fünf Prozent bioverfügbar und wirkt dabei trotzdem, macht sich das besonders stark bemerkbar. Eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit auf beispielsweise 100 Prozent ergäbe eine Verzwanzigfachung der Dosis.

**MERKE:** Je niedriger die Bioverfügbarkeit (BV), umso stärker der Inhibitoreffekt!

### Orale Tumorthapeutika

zu denen keine Grapefruit gegessen und kein Grapefruitsaft getrunken werden sollte.

Abemaciclib

Alectinib

Axitinib

Bosutinib

Brigatinib

Cabozantinib

Ceritinib

Cobimetinib

Crizotinib

Encorafenib

Everolimus

Ibrutinib

Lapatinib

Neratinib

Nilotinib

Olaparib

Palbociclib

Panobinostat

Pazopanib

Ponatinib

Regorafenib

Ribociclib

Sunitinib

Venetoclax

Blau: Medikamente mit der Zulassung für das Mammakarzinom.

Stand Dezember 2018 gemäß Fachinformationen

Das Grapefruitphänomen ist bekannt und steht in den Fachinformationen der Medikamente, es sollte aber auch bei der Verordnung und Abgabe darauf hingewiesen werden.

### Arzneistofftransporter

Arzneistofftransporter transportieren Arzneistoffe in eine Zelle hinein oder aus ihr heraus. Sie kommen überall, aber besonders häufig in der Leber, der Niere, dem

## Arzneimitteltransporter schleusen Medikamente durch die Zellmembran

Darm und Gehirn vor. Nur die wenigsten Moleküle können die Zellaußenhaut (Membran) ohne Transporter überwinden. Arzneimitteltransporter schleusen Medikamente durch die Zellmembran. Ausschleusende Arzneistofftransporter sind auch Bestandteil von natürlichen Entgiftungsmechanismen, bei Tumoren jedoch unerwünscht.

### P-gp170...

... steht für das P-Glykoprotein mit einer Molekülmasse von 170 Dalton, wobei das P Permeabilität (Durchlässigkeit) bedeutet. P-gp ist in der Natur weit verbreitet (bei Tieren, Pflanzen, Pilzen und Bakterien) und hat eine Entgiftungsfunktion. 1976 entdeckte man, dass Tumorzellen beson-

ders viel dieses Transportproteins auf Ihren Zellmembranen ausbilden können. Es pumpt Zytostatika aus der Zelle heraus, und der Tumor ist damit therapieresistent. P-gp entzieht Tumorzellen eine ganze Reihe von Zytostatika. Typische „Opfer“ sind Naturstoffe oder Naturstoffderivate wie Anthrazykline (Doxo- und Epirubicin), Vincaalkaloide (z. B. Vinorelbin), Taxane (Pacli-, Docetaxel), aber auch andere, synthetische Moleküle.

Wie die Cytochrome kann auch P-gp gehemmt (inhibiert) oder angeregt (induziert) werden. Eine Hemmung verhindert das Ausschleusen der Medikamente, und die Nebenwirkungen könnten steigen. Das ist klinisch selten relevant. Eine Induktion möchte man natürlich vermeiden, da dann zu wenig Wirkstoff im Tumor verbleibt. Eine solche Induktion verursachen beispielsweise Medikamente wie Carbamazepin oder Phenytoin und das Tuberkulosemittel Rifampicin. Der „allerböseste Bube“ in diesem Zusammenhang ist jedoch Johanniskraut! (4) Neben P-gp induziert Johanniskraut auch stark CYP3A4 (s.o.) und kann eine Tumorthherapie wirkungslos machen. Problematischerweise bleibt nach derzeitiger Datenlage die P-gp Induktion auch nach Absetzen des Johanniskrauts bestehen, weil das für den Tumor einen Überlebensvorteil darstellt.

**MERKE:** Tumorpatienten sollten sicherheitshalber Johanniskrautpräparate vermeiden!



Johanniskraut fördert die Ausschleusefunktion

Foto: silencefoto - stock.adobe.com

Im Jahr 2014 hat die Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) in Großbritannien vor ungewollten Schwangerschaften durch die Einnahme von Johanniskraut mit Verhütungsmitteln gewarnt (5), da diese wirkungslos wurden. Neben den oben erwähnten Wirkstoffen und Wirkstoffklassen sind auch, unter vielen weiteren, Abemaciclib, Everolimus, Lapatinib und Olaparib von dieser Ausschleusefunktion betroffen.

### Phytopharmaka

Phytopharmaka - pflanzliche Arzneimittel - gelten als ungiftig. Man „heilt mit der sanften Natur“, statt mit der „harten Chemie“. Der eine oder andere hat in diesem Zusammenhang Assoziationen lauschiger Wälder, blühender Wiesen, sauberer Waldluft, kurzum: einer freundlich gestimmten Natur. Warum aber sollte die Natur zu uns Menschen freundlich sein? Viele klassische Zytostatika (s.o.) sind Naturstoffe oder -derivate (Abkömmlinge). Die Natur hält die allergrößten Gifte vor. Und am Beispiel Johanniskraut zeigt sich ganz deutlich, dass ein Phytopharmakum eine (antitumorale) Therapie negativ beeinflussen kann.

In neuerer Zeit wird aber auch ein leberschädigendes Potenzial pflanzlicher Arzneimittel deutlich. Eine Medikamenten-induzierte Leberschädigung kann in eine toxische (vergiftende) und eine idiosynkratische (durch Überempfindlichkeit bedingte) Schädigung unterteilt werden. Während erstere vorhersehbar und dosisabhängig ist, wie etwa bei einer bekannten Überdosierung, ist die idiosynkratische Schädigung weder vorhersehbar noch von der Dosis abhängig und kann daher auch nach einmaliger Gabe auftreten (6).

So fanden Forscher in der FAKOS Studie, dass beispielsweise pflanzliche Arzneimittel mit Teufelskralle und Baldrian eine Pankreatitis (Entzündung der

Bauchspeicheldrüse) auslösen können (7). Tritt ein derartiger Schaden unter einer antitumoralen Therapie auf, bekommt jedoch oftmals der Falsche die Schuld. Das „gesunde“, „harmlose“ pflanzliche Arzneimittel steht nicht im Vordergrund der Wahrnehmung der Patienten und wird auch von Medizinern als nicht so

„Man muss nicht durch eine Apothekentür gehen, man kann online bestellen

schlimm eingeschätzt. Hinzu kommt, dass man Phytopharmaka niedrigschwellig beziehen kann. Man muss nicht durch eine Apothekentür gehen, man kann online bestellen. Da kann sich doch kein Gefahrenpotenzial verbergen... Aktuell unterstützt deshalb das Gesundheitsministerium Rheinland-Pfalz ein Projekt der Universitäten Mainz und Kaiserslautern zur Erhöhung der Sicherheit pflanzlicher Arzneimittel und -tees (8).

### Die Nahrungsergänzungsmittel - NEM

Sie zählen rechtlich zu den Lebensmitteln und umfassen auch Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente. Insbesondere antioxidative Vitamine können mit hoher Wahrscheinlichkeit akute Nebenwirkungen von Zytostatika abmildern. Kritisch zu hinterfragen ist allerdings:

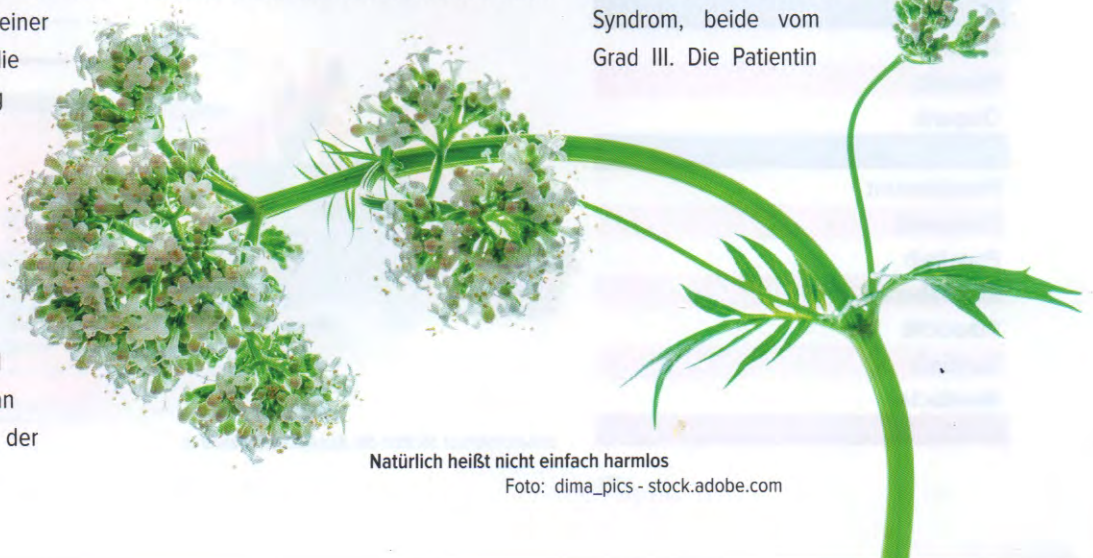
Was macht der Tumor damit? Er wird diese auch für ihn wertvollen Stoffe nicht

ignorieren und an sich vorbei schwimmen lassen.

Im Tierversuch wurde am Beispiel von Folsäure gezeigt, dass dieser vitaminähnliche Stoff das Wachstum eines bestehenden Brusttumors fördern kann (9). Bleiben wir bei den Folaten.

Bekanntermaßen wird die Toxizität, aber auch die Effektivität von Fluorouracil-Infusionen durch die Gabe von Folaten erhöht (moduliert). Ob das auch bei dem oralen Fluorouracilderivat Capecitabin notwendig ist, wurde seinerzeit im Rahmen einer Phase II Studie geprüft. Die MTD (= maximal tolerable Dosis) lag bei 60 mg/d Calciumfolinat (CF) und 2000 mg/m<sup>2</sup> Capecitabin (zugelassene Dosis ohne CF = 2500 mg/m<sup>2</sup>/d, aufgeteilt in zwei Einzeldosen). Die dosislimitierende (-beschränkende) Toxizität waren Diarrhö und ein Hand-Fuß-Syndrom. Zugelassen wurde letztendlich eine CF-freie Anwendung mit höherer Capecitabindosis.

Im Oktober 2001 wurde bei einer 51-jährigen Patientin mit rezidiviertem Mammakarzinom eine Capecitabintherapie begonnen. Ohne Kenntnis der Onkologen nahm die Patientin bereits Wochen vor der geplanten Therapie mindestens 15 mg CF pro Tag ein - also lediglich ein Viertel dessen, was in der o.g. Studie untersucht wurde. Ein Allgemeinmediziner hatte ihr das CF auf ihre Bitte zur „Prävention der Chemotherapie induzierbaren Schleimhautkolitis“ verschrieben. Am achten Tag der Capecitabintherapie entwickelte die Patientin eine Grad IV-Diarrhö, sowie ein Erbrechen und ein Hand-Fuß-Syndrom, beide vom Grad III. Die Patientin



Natürlich heißt nicht einfach harmlos

Foto: dima\_pics - stock.adobe.com



Folate - Vitamine aus der B-Familie

Foto: jarun011 - stock.adobe.com

verstarb am 5. Dezember 2001 an septischem Schock und vaskulärem Kollaps durch diese Wirkverstärkung (10).

Anfang 2009 erschien ein Artikel mit dem Titel: Capecitabine: Have We Got the Dose Right? (11), der neben anderen Aspekten eine in US-amerikanischen Capecitabin-Studien auffällig häufigere und erhöhte Capecitabintoxizität im Vergleich zu europäischen Studien thematisierte. Die Autoren spekulieren, ob der Grund dafür nicht in einer aggressiven Politik „of folic acid fortifying“ zu suchen sei. So werden in den USA Mehl, Maismehl, Reis, Teigwaren und andere Getreideprodukte zur Vermeidung von Neuralrohrdefekten bei ungeborenen Kindern mit 140 µg Folsäure pro 100 Gramm essbarem Anteil angereichert. Dies bedeutet einmal, dass Capecitabinpatienten keine (hoch dosierten) Folate zusätzlich nehmen dürfen, zum anderen, dass auf (Multi-) Vitaminpräparate verzichtet werden sollte, wenn sie Folate enthalten.

In diesem Zusammenhang sei auch auf Präparate zur Verschönerung von Haut, Haar und Nägeln hingewiesen, die als Haar- und Nagelvitamine im (Internet-) Handel zu bekommen sind. Diese enthalten teilweise Folat-Dosierungen, die in einer Apotheke gar nicht verkauft werden dürften. Bei Capecitabin-Nebenwirkungen

an der Haut bestellt man sich mit schlechter oder gar keiner Beratung dann genau das Falsche.

Auch wenn man immer wieder von antitumoralen Effekten von Vitaminen / Antioxidanzien hört und liest, muss vor der unkritischen Anwendung gewarnt werden. Neuere Untersuchungen (Tiermodelle) zeigen beispielsweise, dass Antioxidanzien und Vitamin E die Metastasierung bei ei-

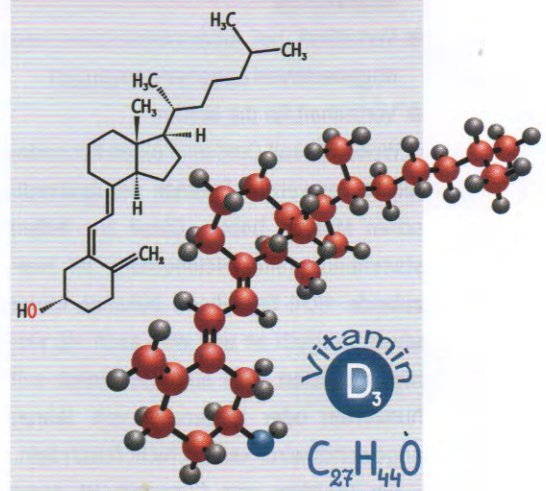
## Die Meinungen zu Vitamin D sind geteilt

ner Lungenkrebserkrankung fördern (12). Auch bei Melanomen können Antioxidanzien die Metastasierung begünstigen (13). Immer wieder berichtet wird von hoch dosierten intravenösen Vitamin C Dosen (50 g absolut oder 4 g/kg). Es gibt jedoch Hinweise, dass dieses Antioxidans nicht nur die Wirkung von Zytostatika herabsetzt (14), sondern auch den Zelltod durch oxidativen Stress verhindern kann (15). Im Rahmen einer antitumoralen Therapie, medikamentös oder mit Bestrahlung, stellt die Auslösung von oxidativem Stress jedoch das Therapieprinzip dar.

Die Meinungen zu Vitamin D sind geteilt, obwohl Studien bessere Therapie-

ergebnisse mit einem „guten“ Vitamin D Spiegel zeigen (16-22). Auch werden die mit Aromatasehemmern verbundenen muskuloskelettalen Schmerzen durch Vitamin D vermindert (23). Aber hier gilt: keine Supplementierung ohne Blutspiegelkontrolle. Diese ist zumindest beim Hausarzt kostenpflichtig, da eine Vitamin D Bestimmung nicht zu seinem Versorgungsauftrag gehört. Falls ein Mangel vorliegt, kommt man jedoch mit ein bis zwei Vigantolekten® täglich nicht weit. Soll der Vitamin D-Spiegel steigen, werden 50 Internationale Einheiten (IE) pro kg Körpergewicht benötigt. Und es dauert lange bis ein Wunsch- oder Zielspiegel erreicht wird.

## Cholecalciferol





Curcumin ist nicht wirkungslos

Foto: Microgen - stock.adobe.com

## Curcumin

Es ist bekannt als Senfzusatz, Currygewürz, Lebensmittelfarbstoff E 100 und als Nahrungsergänzungsmittel. Seinen Inhaltsstoffen werden antioxidative, antiinflammatorische, antimutagene, antimikrobielle, antitumorale und viele weitere gesundheitsfördernde oder -erhaltende Eigenschaften, sog. „Health Claims“, zugeschrieben.

Als mehrfacher Gesundheitsnutzen von Curcumin wird vermutet:

- Vorteilhaft bei Entzündungsgeschehen
- Vorteilhaft beim metabolischen Syndrom
- Vorteilhaft bei Schmerzen, auch bei Übertraining
- Vorteilhaft bei inflammatorischen und degenerativen Augenerkrankungen
- Vorteilhaft für die Nieren.

Weiterhin soll Curcumin einen besonderen Stellenwert im Rahmen der Ayurvedischen Medizin haben. Diese aus Indien stammende (alte) Heilmethode ist hierzulande nicht tiefgehend bekannt, mutet etwas exotisch an und wird auch ein wenig mystifiziert. Was augenscheinlich seit hunderten oder tausenden von Jahren angewandt wird, kann ja nicht falsch sein.

Ein Problem von Curcumin ist seine

sehr schlechte Bioverfügbarkeit. Bei Dosierungen bis 8.000 mg findet man bei Probanden keine Blutspiegel (24). Die Bioverfügbarkeit lässt sich jedoch durch die Zugabe von Piperin (aus schwarzem Pfeffer) um 2.000 Prozent erhöhen (25). Allerdings wird Curcumin schnell verstoffwechselt und ausgeschieden. Neben diesen Tatsachen argumentieren Kritiker, die beobachteten oder gemessenen Gesundheitseffekte seien in Zellkulturen oder Tierversuchen bei Dosierungen gefunden worden, die man im Menschen niemals erreichen könne. Gemessene Effekte wären dann extrapoliert (hochgerechnet) worden, für eine klinische Wirksamkeit beim Menschen gäbe es aber keine Beweise (26, 27). Zudem sei hoch dosiertes Curcumin auch nicht nebenwirkungsfrei und könne Magen-Darm-Probleme verursachen. Diese Ansichten sind nicht unwidersprochen, können aber an dieser Stelle nicht geklärt werden.

Allerdings ist Curcumin auch nicht „leer“, ein Fallbericht mahnt zur Vorsicht und Zurückhaltung: Eine 63-jährige Patientin mit einem ER+, HER2-, invasivem, duktalem Mammakarzinom und Knochenmetastasen bekommt seit 17 Monaten den Aromatasehemmer Letrozol. Wegen eines Progresses wird sie auf Everolimus 10 mg

und Exemestan 25 mg umgestellt. Nach zwei Wochen hat sie keine Everolimus-typischen Nebenwirkungen wie schmerzhaftes, mukositisähnliche Schleimhautdefekte. Das Behandlungszentrum kontrolliert routinemäßig die Blutspiegel von Everolimus. Diese sollen 10 ng/ml nicht unterschreiten. Die Patientin hat einen Spiegel von 5,6 ng/ml.

Auf Befragung berichtet sie, dass sie ein NEM mit 12 g Curcumin und 300 mg Piperin einnimmt. Ihr wird geraten, das NEM abzusetzen. Zwei Wochen später wird sie mit einer Grad 2 Stomatitis (Mundschleimhautentzündung) vorstellig, der Everolimuspiegel ist auf 14,2 ng/ml angestiegen. Einen Monat später ist die Mukositis abgeklungen und der Everolimuspiegel wieder auf 7,1 ng/ml gefallen.

Die Patientin gibt an, dass sie wegen Knochenschmerzen auf Anraten ihrer „Kräuterfrau“ das NEM wieder angesetzt habe. Man verständigt sich auf ein dauerhaftes Absetzen des NEM. Zwei Wochen später ist die Stomatitis vom Grad 2 erneut aufgetreten, der Everolimuspiegel liegt nun bei 15,1 ng/ml.

Es wird spekuliert, das NEM habe zu einer CYP3A4 Induktion (s.o.) geführt, was einen schnelleren Abbau und die Elimination von Everolimus in der Leber zur Folge

hat. Eventuell sei es auch zu einer verminderten Resorption (Aufnahme) aus dem Darm gekommen (28). Falls diese Theorie stimmt, wären auch andere Wirkstoffe, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, davon betroffen. Bei den zugelassenen (oralen) Mammakarzinom-Medikamenten beträfe das Abemaciclib, Lapatinib, Palbociclib, Ribociclib, Olaparib und Vinorelbin.

### Das Spurenelement Selen

Selen als essenziellem Spurenelement werden diverse Eigenschaften nachgesagt:

- krebspräventiv - wenn man noch keinen Tumor hat
- antitumoral wirksam
- die Toxizität der Radio- und/oder Chemotherapie vermindern, ohne dabei den Tumor zu schützen

Gerade letztere Eigenschaften wären ein Traum. Zu jedem der gelisteten Punkte gibt es jedoch gegenteilige Studienergebnisse, sodass der Stellenwert von Selen derzeit nicht zuverlässig beurteilt werden kann. Allerdings sollte es nur bei einem echten (nachgewiesenen) Mangel substituiert werden. Schon der Begriff Spurenelement deutet eine geringe Dosierung an

( $\mu\text{g}$  statt mg oder gar g). Und so, wie man einen Akku nicht „überladen“ kann (über seine nominelle Kapazität), kann man sich mit Übersupplementierung auch schaden, wie folgender Fall zeigt:

Eine etwa 50-jährige Frau klagte über einen seit zwei Monaten fortschreitenden Sehverlust, begleitet von kognitiven Einschränkungen. Sie hatte zur Stärkung des Immunsystems hoch dosiert (!) Selen eingenommen. Das Sehvermögen der Frau beschränkte sich auf Handbewegungen, Ziffern und Buchstaben waren für sie nicht mehr zu erkennen. Kernspinaufnahmen des Gehirns zeigten symmetrische Anomalien in der weißen Substanz. Man hatte den Anfangsverdacht eines RPLS (reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom), das auch unter anderen Medikamenten auftreten kann, aber sehr selten ist. Derartige, potenziell auslösende Arzneimittel oder illegale Drogen nahm sie nicht ein. Ein Jahr vor der aktuellen Vorstellung, als sie nach eigenen Angaben eine Tablette pro Tag einnahm, lag ihr Serum-Selenspiegel bei  $193 \mu\text{g/l}$  und somit bereits oberhalb des Normwerts von  $63\text{--}158 \mu\text{g/l}$ . Zwischenzeitlich hatte sie die Dosis auf sechs bis acht Tabletten pro Tag ( $1.200$  bis  $1.600 \mu\text{g}$ ) gesteigert (viel-hilft-viel?), was sich in einem massiv erhöhten Selen-Spiegel von

$5.370 \mu\text{g/l}$  manifestierte. Nach Absetzen der Supplemente normalisierte sich ihr Zustand sowohl in Bezug auf die Sehfähigkeit, als auch auf den MRT-Befund innerhalb von zwei Jahren (29).

### Zusammenfassung

- Wechselwirkungen mit Medikamenten sind ein äußerst komplexes Thema und können auch hier nicht vollumfänglich behandelt werden.
- Sie können auch durch pflanzliche Medikamente, Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel verursacht sein.
- Die Vorstellung, man könne sich „mit aller Gewalt“ gesund essen (viel hilft viel - Übersupplementierung) war noch nie richtig.
- Man kann sich mit scheinbar harmlosen Dingen selbst schaden.
- Befragen Sie Ihren Arzt zu allem, was Sie für Ihre Gesundheitsfürsorge tun wollen, oder fragen Sie Ihren Apotheker des Vertrauens.
- Vergessen Sie dabei nicht pflanzliche Arzneimittel, Heiltees, Vitamine und NEMs zu erwähnen.
- Das gilt insbesondere für Produkte aus dem Internet, an die man nicht zwangsläufig denkt, da sie so einfach zu beziehen sind.

Literaturliste in der Redaktion.



### KONTAKT

#### Jürgen Barth

Apotheker für Klinische Pharmazie  
ONKOLOGISCHE PHARMAZIE  
StiL-Studienzentrale  
Koordination klinischer Therapiestudien  
Medizinische Klinik IV  
Universitätsklinik  
Klinikstraße 36  
35392 Gießen  
Telefon 0641-985-42603  
E-Mail: juergen.barth@innere.med.uni-giessen.de

Auch Paranüsse  
liefern Selen

