

Faktenblatt: Selen

Oktober 2020

Methoden/ Substanz

Selen kommt in der Natur in verschiedenen organischen und anorganischen Verbindungen vor. Anorganisch liegt Selen als Selenit, Selenat, organisch als Selenomethionin oder Selenocystein oder Methylselenocystein vor. In der normalen Ernährung kommt Selen hauptsächlich als Selenomethionin vor. Es wird zu 90 Prozent absorbiert. Auch für Selenocystein liegt vermutlich eine hohe Absorptionsrate vor. Selenat wird fast komplett absorbiert, aber über den Urin wieder ausgeschieden.

Die aus onkologischer Sicht zu beschreibenden Hauptwirkungen von Selen sind einerseits das bekannte antioxidative Potential durch gesteigerte Biosynthese der Glutathionperoxidasen und Thioredoxin- Reduktasen (Papp, 2007; Schomburg, 2007). Andererseits zeigen jüngere Daten eine selenbedingte selektive Aktivierung von Wild-Typ p53 in gesunden Zellen mit konsekutivem Anstieg der DNA- Reparatur (Fischer, 2007; Gudkov, 2002). Zusätzlich ist Selen in der Lage, die Produktion und Freisetzung inflammatorischer Zytokine über eine Beeinflussung des Transkriptionsfaktor NFkB zu minimieren (Beck, 2001; Vunta, 2007). Ebenfalls konnte eine tumorizide Wirkung von Selenmetaboliten wie methylselenige Säure und Selenodiglutathion gezeigt werden (Misra, 2015)

Die optimale Wirkung der Selenoproteine und Selenmetaboliten erreicht man bei Selenpiegeln im Serum zwischen 100 und 130 µg/l.

Wirksamkeit in Bezug auf die Krebsprävention

Eine Vielzahl von epidemiologischen und experimentellen Studien konnte eine Korrelation zwischen niedrigen Selenwerten im Blut und einer gleichzeitig erhöhten Krebsinzidenz feststellen. Ob niedrige Selenwerte im Blut generell das Krebsrisiko

erhöhen, durch die Erkrankung bedingt sind, oder bei Tumorpatienten einfach häufiger gemessen werden, ist noch nicht abschließend geklärt. Vermutlich tragen alle drei Gründe zu dieser Datenlage bei.

Im Jahr 2008 erschien eine detaillierte Analyse, die die Ergebnisse betreffend einer Langzeitbeobachtung von 13887 erwachsenen US- Bürgern aufzeigt. Diese Arbeit unterstützt die Hypothese, dass erst bei Selenwerten im Plasma zwischen ca. 110 und 130 µg/ l eine optimale Expression der Selenoproteine erfolgt und damit ein gesundheitsförderliches Optimum der Selenversorgung erreicht ist. Unterhalb und oberhalb dieses Wertebereiches zeigte sich eine tendenziell erhöhte Gesamt- und auch Krebsmortalität. Damit deutet sich an, dass auch zu hohe Selenwerte im Serum (> 150 µg/ l) langfristig einen negativen Einfluss auf die Gesundheit haben könnten (Bleys, 2008).

In einer Metaanalyse (69 Studien) zeigte sich ein präventiver Einfluss von höheren Selenwerten im Plasma und in Nagelproben hinsichtlich des Risikos für Brust-, Lungen-, Ösophagus-, Magen-, und Prostatakarzinom. Kein präventiver Einfluss diesbezüglich zeigte sich hinsichtlich Darm-, Blasen-, und Hautkrebs (Cai, 2016).

In einem Cochrane Review von 2018 wurden 83 randomisierte placebokontrollierte Studien mit Selengabe mit 27.232 Teilnehmern zusammengefasst. Die Selensupplementierung erhöhte das Risiko für Alopezie und Dermatitis. Für männliche Teilnehmer mit einem hohen Selenspiegel erhöhte Selen das Risiko für ein high-grade Prostatakarzinom. RCTs zeigten ein leicht erhöhtes Risiko für einen Typ 2 Diabetes. Die Hypothese, dass Individuen mit einem niedrigen Selenspiegel das Karzinomrisiko durch eine Selengabe senken können, wurde nicht bestätigt. Nach Einschluss von 15 Kohortenstudien (gesamt 2.360.000 Teilnehmer), zeigte sich eine niedrigere Tumorinzidenz bei der höchsten Kategorie der Selenspiegel (OR 0,72, 95% CI 0.55 - 0.93; 7 Studien, 76.239 Teilnehmer) und eine niedrigere krebisbedingte Mortalität beim Vergleich der höchsten zur niedrigsten Selenexposition (OR 0,76, 95% CI 0.59 - 0.97; 7 Studien, 183.863 Teilnehmer). Das Risiko ist erniedrigt für Magen-, kolorektale, Lungen-, Mamma-, Harnblasen und Prostatakarzinome. Allerdings ist das Biasrisiko dieser Studien hoch (Vinceti, 2018).

Prostatakarzinom

Die 2009 veröffentlichte SELECT- Studie zeigte keinen Hinweis auf eine chemopräventive Wirkung von Selen hinsichtlich des Risikos für Prostatakrebs (Lippman, 2009). Genaue Analysen zeigten jedoch die Schwäche dieser Studie auf. Unter anderem wurden die Selenspiegel vor Studienbeginn nicht gemessen und ein wesentlicher Teil der Studienteilnehmer hatte keinen Mangel und entwickelte in der Studie zu hohe Selenspiegel (Geybels, 2013; Kristal, 2014; Muecke, Schomburg, Buentzel, , 2010). In einer aktuellen Fall- Kontroll- Studie von SELECT- Probanden (n= 1434, 278 Fälle mit PC) zeigte sich ein Einfluss von Genvarianten des Selentransportes im Körper auf die Prostatakarzinominzidenz, hier sind weitere Untersuchungen notwendig (Chan, 2016).

In einer Analyse aus den USA mit dem Einschluss von 722 Patienten zeigte sich ein Einfluss genetischer Polymorphismen von Selenoproteinen auf den Selenstatus und die damit verbundene Inzidenz aggressiver Prostatakarzinome (Xie 2016)(Xie, 2016). Eine dänische Fall- Kontroll- Studie mit dem Einschluss von 27179 Männern erbrachte, dass höhere Selen- und Selenoprotein- P- Werte im Plasma invers mit dem Risiko für aggressive Prostatakarzinome, aber nicht mit dem globalen Prostatakarzinomrisiko korrelieren (Outzen, 2016).

Eine Analyse von 15 prospektiven Studien erbrachte, dass hinsichtlich des globalen Risikos für ein Prostatakarzinom die Selenwerte aus Nagelproben eine inverse Korrelation zeigten, die Blutwerte zeigten nur eine inverse Korrelation bei aggressiven Karzinomtypen. Möglicherweise ist der Selenstatus in Nagelproben aussagefähiger für die Langzeitversorgung mit Selen (Allen, 2016).

In einer Metaanalyse (17 Studien) zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem Selenstatus im Serum und Prostatakarzinomen für Fall-Kontroll-Studien, aktive und ehemalige Raucher, high grade Karzinome und fortgeschrittene Karzinome. Keine Korrelation fand sich bei Kohortenstudien, Nichtrauchern, low-grade Karzinomen und Karzinomen im frühen Stadium (Cui, 2017).

In einem systematischen Review mit Metaanalyse aus 38 Studien mit 36.419 Patienten mit Prostatakarzinom und 105.293 Kontrollen konnte für das Prostatakarzinom im

Bezug zu höheren Selenspiegel ein relatives Risiko von 0,86 (95% CI 0.78-0.94) gezeigt werden. Subgruppenanalysen ergaben für Fall-Kontroll-Studien ein RR von 0,89 (95% CI 0.80-1.00), für Kohortenstudien ein RR von 0,77 (95% CI 0.52-1.14) und für RCTs ein RR von 0,90 (95% CI 0.74-1.09). Das RR auf der Basis von Serumspiegeln lag bei 0,69 (95% CI 0.51-0.95), auf der Basis von Plasmaspiegeln bei 0,85 (95% CI 0.61-1.17) und auf der Basis von Nagelproben bei 0,66 (95% CI 0.41-1.05). Für ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom ergab sich aus 10 Studien ein RR von 0,67 (95% CI 0.52-0,87). Die Analyse zeigt eine protektive Rolle Selen hinsichtlich der Entstehung von Prostatakrebs und die Entwicklung fortgeschrittener Prostatakarzinome (Sayehmiri, 2018).

Bronchialkarzinom

In einer randomisierten placebo- kontrollierten Studie erhielten Patienten mit komplett reseziertem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium I 6 bis 36 Monate postoperativ Hefeselen 200 µg/ Tag versus Placebo für 48 Monate. Bei erster geplanter Interimsanalyse im Oktober 2009 waren 46% der geplanten Endpunkte erreicht. Es zeigte sich ein Trend zu Gunsten der Placebo- Gruppe und eine niedrige Wahrscheinlichkeit für ein positives Studienergebnis, so dass die Studie abgebrochen wurde. 1561 Patienten waren randomisiert worden. Bei einem Update im Juni 2011 zeigte sich kein signifikanter Unterschied im 5- Jahres Disease- Free-Survival oder in der Rate der Zweittumoren. Allerdings hatten nur 1% der Patienten in der Selen- und Placebogruppe erniedrigte Selenwerte (Karp 2013)(Karp, 2013). Aus dieser Studie liegen bisher keine Daten zu den Selenspiegeln bei Einschluss und im Verlauf der Studie vor.

Die 2017 publizierte Rotterdam-Studie mit 5435 Teilnehmern zeigte keinen Einfluss von Selen (Befragung hinsichtlich der Ernährung) auf das Lungenkrebsrisiko (Muka, 2017).

Pankreaskarzinom

In einer Fall- Kontrollstudie (100 Fälle mit Pankreas- Ca., 100 gesunde Probanden) zeigte sich ein erhöhtes Risiko für das Entstehen eines Pankreaskarzinoms bei erniedrigten Selenwerten im Serum. Der Schwellenwert für Selen im Serum, unterhalb dem das Risiko signifikant zunahm, lag bei 67,45µg/ l (Lener, 2016).

Eine Metaanalyse mit Einschluss von 6 Studien (insgesamt 1424 Pankreas- Ca. Fälle) zeigte, dass eine Seleneinnahme das Risiko für ein Pankreaskarzinom reduzieren kann (Wang, 2016).

Es erfolgte eine gesonderte Auswertung der Prostata, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Study (PLCO) (155.000 Probanden im Alter von 55-74) hinsichtlich der Entstehung eines Pankreaskarzinoms. 303 Teilnehmer entwickelten ein Pankreaskarzinom innerhalb der 17 Jahre Follow-up. Die mittlere Serumkonzentration von Selen war nicht signifikant niedriger bei den Patienten mit Pankreaskarzinom als bei der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse stützen nicht die Hypothese, dass Serum-Selen mit einem Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert ist (Chatterjee, 2019). Allerdings lagen die Selenspiegel in beiden Gruppen mit mittleren Werten von 139 µg/l und 142,5 µg/l im empfohlenen Normbereich.

Schilddrüsenkarzinom

In einer Metaanalyse (8 Studien) zeigten sich erniedrigte Selen- und Magnesiumwerte sowie erhöhte Kupferwerte im Serum bei Patienten mit Schilddrüsen- Ca (Shen, 2015).

Harnblasenkarzinom

In einer doppelt verblindeten randomisierten placebo- kontrollierten Phase- III- Studie erhielten Patienten mit komplett resezierten nicht invasiven Urothelkarzinomen der Harnblase 36 Monate postoperativ Hefeselen 200µg/ Tag (n= 151) versus Placebo (n= 141). Nach einem Follow- up von 5 Jahren gab es in der Selengruppe 43 und in der Placebogruppe 45 Rezidive (p= 0,93) (Goossens, 2016).

Hepatozelluläres Karzinom

In einer Metaanalyse (9 Studien) zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen Selenwerten im Blut und dem Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (Zhang, 2016).

Eine gesonderte Auswertung im Rahmen der EPIC- Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) zeigte sowohl hinsichtlich der Selenwerte als auch der Selenoprotein P Werte im Blut eine inverse Korrelation mit dem Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (Hughes, 2016).

HNO- Tumoren

In einer niederländischen Fall- Kontroll- Studie mit 120852 Probanden und einem Follow up von 20 Jahren zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem Selenstatus aus Nagelproben und der Inzidenz von Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxkarzinomen. Diese Korrelation war bei Männern stärker ausgeprägt, als bei Frauen (Maasland, 2016).

Gastrointestinale Tumoren

In einer Metaanalyse mit dem Einschluss von 8 Studien und 17834 Probanden zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem Selenstatus und dem Risiko und der Mortalität bezüglich eines Magenkarzinoms (Gong, 2016).

Ovarialkarzinom

In einer Fall-Kontroll Studie mit afro-amerikanischen Frauen (406 mit einem Ovarialkarzinom/632 gesunde Frauen) zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen der zusätzlichen Selenaufnahme und dem Risiko für ein Ovarialkarzinom (Terry, 2017).

Hirntumoren

In einer Gruppe von 1547 Patienten mit Hirntumoren und 1014 Kontrollen konnte keine Assoziation zwischen dem Selengehalt im Zehennagel und dem Tumorrisiko gefunden werden (Peeri, 2018).

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf einer Tumorerkrankung

Prostatakarzinom

In einer Fall-Kontroll-Studie hinsichtlich Patienten mit einem biochemischen Rezidiv eines Prostatakarzinoms (202 Patienten mit Rezidiv, 202 ohne) zeigte sich nach Gewebeanalysen der Prostataektomiepräparate ein Mangel an Selen-Bindungs-Protein 1 bei den Rezidiven. Selen-Bindungs-Protein 1 ist ein Tumorsuppressor hinsichtlich PC (Ansong, 2015).

Mammakarzinom

In einer prospektiven Beobachtungsstudie aus Polen resultierte bei Patientinnen mit Mammakarzinom ein signifikant schlechteres 5-Jahres-Gesamtüberleben mit einem

niedrigen Selenspiegel im Serum von $< 64,4 \mu\text{g/l}$ (68,1%) im Vergleich zu einem höheren Selenspiegel $> 81 \mu\text{g/l}$ (82,5%). Die Selenspiegel wurden prätherapeutisch entnommen, es wurde kein Selen supplementiert und die Resultate wurden bezüglich Selens adjustiert ausgewertet (Lubinski, 2018).

Larynxkarzinom

In einer weiteren Beobachtungsstudie aus Polen zeigten sich vergleichbare Daten bei Patienten/-innen mit Larynxkarzinomen. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate betrug 82,0% (95% CI: 68% bis 91%) für Personen in der höchsten Quartile für Serum-Selen ($> 66,8 \mu\text{g/L}$) und 28,6% (95% CI 19% bis 42%) für Personen in der niedrigsten Quartile ($< 50,0 \mu\text{g/L}$) (Lubinski, 2018).

Bronchialkarzinom

In einer prospektiven Studie mit 302 Patienten/-innen mit Lungenkarzinomen in Polen wurde die Selenkonzentration im Serum zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vor Beginn der Therapie gemessen. Die Hazard Ratio (HR) für die Gesamtmortalität lag bei 1,25 (95% CI 0,86-1,83, $p=0,99$) für Patienten der niedrigsten ($< 57 \mu\text{g/l}$) im Vergleich zu höchsten Tertile ($> 69 \mu\text{g/l}$). Bei Patienten im Stadium I war das Ergebnis signifikant (HR -2,73; $p=0,01$). Das Überleben 80 Monate nach Diagnose für Patienten im Stadium I lag bei 79,5% (95% CI 68,5-92,4%) in der höchsten Tertile und 58,1% (95% CI 45,1-74,9%) in der niedrigsten (Pietrzak, 2019).

Wirksamkeit als supportive Therapie

Das Cochrane- Review zur Verminderung von Nebenwirkungen von Chemo- und Strahlentherapie sah im Jahr 2006 keine ausreichende Evidenz. Eine randomisierte Studie berichtete jedoch über verminderte Lymphödeme und eine verringerte Rate an Erysipelen (Dennert, 2006).

Bei NHL- Patienten wurden drei randomisierte Studien ($n= 30 - 50$) mit Selensupplementation publiziert. Die Selengruppe zeigte jeweils bessere Therapieverträglichkeit (kardiale Ejektionsfraktion), besseres Ansprechen biologischer (BCL- 2 Genexpression, Apoptose von Lymphozyten) und klinischer (Milzgröße, Lymphadenopathie und Knochenmarkinfiltration) Parameter sowie ein längeres Überleben (Asfour, 2006; Asfour, 2009; Asfour, 2007).

In einer Studie beim Ovarialkarzinom (n= 31), in der die Patientinnen während Chemotherapie über 3 Monate 200µg Selen täglich erhielten, war ein signifikanter Anstieg des Serum-Selens mit weniger Haarausfall, Blähungen, Bauchschmerz und Müdigkeit sowie höheren Leukozytenzahlen verbunden (Sieja, 2004).

Eine randomisierte, radioonkologische Studie bei 81 Patientinnen mit Korpus- und Zervix uteri- Karzinomen und einem prätherapeutischem Selenmangel (Selen im Vollblut < 85 µg/ l) konnte dies ebenfalls bestätigen. In der Gruppe, welche täglich 500µg Selen als Natriumselenit erhalten hatte, stieg der mittlere Selenspiegel signifikant an. Mit diesem angestiegenen mittleren Selenspiegel im Vollblut von 93,2µg/ l trat die Diarrhoe CTC Grad 1- 3 (12/ 39 Patientinnen) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 67,0µg/ l (25/ 42 Patientinnen) signifikant weniger häufig auf (p= 0,01). Nach einem Follow- up von 51 Monaten war das 5-Jahres Gesamtüberleben in der Selengruppe 91,9% versus 83,1% in der Kontrollgruppe (p= 0,34). Die Aktualisierung der Daten zeigt im Vergleich ein 10- Jahres Überleben von 55,3% zu 42,7% (p= 0,09) (Muecke, 2014; Muecke, Schomburg, Glatzel, 2010).

Eine vergleichbare Studie bei Patienten mit Kopf- Hals- Tumoren unter Strahlentherapie zeigte ebenfalls Vorteile für die Selengruppe auf: Begleitet von einem signifikanten Anstieg des Selenspiegels hatte die Patienten der Verumgruppe (n= 22) unter signifikant weniger Dysphagie in der letzten Bestrahlungswoche zu leiden als jene der Kontrollgruppe (n= 17) (p= 0,04) (Buntzel, 2010).

In einer randomisierten doppelblinden Crossover-Studie wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Leukämien und Lymphomen oder soliden Tumoren der Einsatz von Selen in Bezug auf Lebensqualität, Nieren- und Leberfunktion geprüft. Fatigue und Übelkeit sowie Nieren- und Leberfunktion wurden durch die Selengabe verbessert (Vieira, 2015).

Ein Review von 16 randomisierten kontrollierten Studien (2000 bis 2014) mit dem Einschluss von 1120 Patienten, die eine Chemo-, oder Radio-, oder Radiochemotherapie oder eine hämatopoetische Stammzelltransplantation erhielten

zeigte, dass die Gabe von Selen (n= 116) die Mukositis (Beginn und Ausprägung) günstig beeinflussen konnte (Lee, 2015).

Eine Phase- II- Studie mit einem Therapiearm (16 Patienten mit NSCLC Stadium III) zeigte einen positiven Einfluss der zusätzlichen Gabe von Selenomethionin beginnend eine Woche vor bis zum Ende der RCT auf die tatsächliche Inzidenz der Leukopenie und Anämie im Vergleich zur erwarteten (Mix, Ramnath, 2015).

Im Rahmen einer doppelblind placebo-kontrollierten randomisierten Phase- II- Studie mit 18 HNO Patienten erhielten 10 Patienten Selenomethionin beginnend 7 Tage vor bis 3 Wochen nach Ende einer RCT. Es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Mukositis und der Überlebensraten nach 1 Jahr (Mix, Singh, 2015).

In einer randomisierten plazebokontrollierten Studie (n=16) zeigte sich ein protektiver Effekt der Selengabe (300µg täglich beginnend 3 Tage vor bis 6 Tage nach Therapie) versus Plazebo hinsichtlich der Speicheldrüsenfunktion 6 Monate nach Radiojodtherapie von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (Lee, 2017).

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie wurde an 26 Teilnehmerinnen mit Brustkrebs-assoziiertem Lymphödem im klinischen Stadium II bis III durchgeführt. Natriumselenit (5 x 500 µg i.v. in 14 Tagen) erhöhte die Selenkonzentration im Vollblut. Bei der Nachbeobachtung nach einem Monat zeigten 83,3% (Selengruppe) bzw. 10,0% (Kontrollgruppe) Verbesserungen des Lymphödems von Stadium III zu Stadium II (p = 0,002). Das Verhältnis von extrazellulärem Wasser war nach zwei Wochen und beim Follow-up nach 1 Monat nur in der Selen-Gruppe signifikant reduziert (Han, 2019).

Interaktionen

Natriumselenit wird bei simultaner Verabreichung von Vitamin C zum wirkungslosen atomaren Selen reduziert (Ip, 1986; Robinson, 1985).

Unerwünschte Wirkungen

Eine chronische Überdosierung von Selen (> 1000µg/ Tag über eine längere Zeit) führt zu Muskelschwäche, Erschöpfung, peripherer Neuropathie, Dermatitis, Nagel- und

Haarveränderungen bzw. Verlust, Mundgeruch und Körpergeruch, vermehrter Erregbarkeit, Wachstumsverzögerung und Leberschädigung. Die akute Toxizität nach Aufnahme von Selen in Gramm-Dosierungen kann schwere gastrointestinale Veränderungen, neurologische Schäden und ein ARDS sowie Myokardinfarkte und Nierenversagen hervorrufen. Deshalb sollten bei der medizinischen Verabreichung von Selen anorganische Präparate benutzt werden (Selenit, Selenat), da hierbei keine Überdosierungen möglich sind.

Da ein erhöhtes Risiko für einen Diabetes mellitus nach Seleneinnahme diskutiert wird, wurden in der monozentrischen dänischen PRECISE Studie randomisiert, doppelblind placebo-kontrolliert in 4 Armen bei 491 Freiwilligen einer Population mit eher niedrigen Selenspiegeln im Alter von 60 bis 74 Jahren 100, 200 oder 300 µg Selen pro Tag als Hefe-Selen oder ein Placebo gegeben. HbA1c wurde bei 489 Teilnehmern zu Beginn, bei 435 nach 6 Monaten und bei 369 nach 2 Jahren gemessen. HbA1c hatte nach 2 Jahren in allen Interventionsgruppen signifikant abgenommen. Die Autoren vermuten einen möglichen U-förmigen Verlauf einer Selen-Supplementierung auf den Glukosestoffwechsel (Stranges, 2019).

In einer randomisierten doppelblind placebo-kontrollierten Studie führte die Gabe von 800µg Selen bei Männern mit hohem Selenausgangsspiegel zu einem schnelleren PSA-Anstieg als eine Placebogabe (Stratton, 2010).

Bei 4459 Männern mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom aus der Health Professionals Follow-Up Study wurde von 1988 bis 2010 der Einfluss der Einnahme von selenhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln auf den Verlauf der Erkrankung untersucht. Die tumorspezifische Mortalität stieg mit höheren Selendosierungen an (1 bis 24 µg/d: RR= 1,18 (95% CI 0,73 bis 1,91), 25 bis 139 µg/d: RR= 1,33 (95% CI 0,77 bis 2,30) und \geq 140 µg/d: RR= 2,60 (95% CI 1,44 bis 4,70)). Es zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen der Seleneinnahme und der Wahrscheinlichkeit für ein biochemisches Rezidiv, die kardiovaskuläre Mortalität oder der Gesamtmortalität. Die Multivariatanalyse erbrachte aber, dass die tägliche Gabe von 140 µg oder mehr Selen die prostatakrebsbedingte Sterblichkeit erhöht (Kenfield, 2015). Anzumerken ist, dass in der Arbeit Selenwerte im Serum nicht angegeben werden. Die Studie kommt

aus Nordamerika, wo bekanntermaßen kein Selenmangel besteht und somit eine zusätzliche Gabe nicht indiziert ist.

Kontraindikationen

Nicht bekannt.

Fazit

Grundsätzlich ist allen Menschen, nicht nur Tumorpatienten, eine gesunde an essentiellen Mikronährstoffen gehaltvolle Ernährung zu empfehlen. Aus wissenschaftlicher Sicht ist vor der Supplementation von Mikronährstoffen eine Laborbestimmung empfehlenswert.

Hinsichtlich Selens zeigt sich eine inverse Korrelation zwischen der Selenaufnahme und/oder dem Selenstatus und der Krebsinzidenz- und Mortalität hinsichtlich vieler Tumorentitäten.

Patienten, die ausreichend mit Selen versorgt sind, benötigen keine Supplementation. Hingegen sollte ein Selenmangel im Serum mit Werten $< 80\mu\text{g/l}$ bis zu einem Wert von ca. 100 bis $150\mu\text{g/l}$ ausgeglichen werden, höhere Werte sind nicht empfehlenswert.

Die Verträglichkeit onkologischer Therapien ist mit höheren Selenwerten im Blut signifikant besser. Deshalb sollte ein Selenmangel vor einer onkologischen Therapie ausgeglichen werden, wenn ein Mangel vorliegt. Dabei sollte ein Selenspiegel im Serum von 100- $130\mu\text{g/l}$ bzw. im Vollblut von 130- $155\mu\text{g/l}$ erreicht werden. Der Einsatz anorganischer Präparate (Selenat, Selenit) ist den organischen vorzuziehen, da das im Körper nicht gebrauchte Selen sofort renal und pulmonal ausgeschieden wird und somit Überdosierungen ausgeschlossen sind.

Hinsichtlich des Einflusses genetischer Polymorphismen von Selenoproteinen auf den Selenstatus müssen weitere Daten abgewartet werden.

Literatur

1. Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal*. Jul 2007;9(7):775-806.
2. Schomburg L, Koehrl J. [Selenium: benefits and risks]. *MMW Fortschr Med*. Feb 22 2007;149(8):34-36.
3. Fischer JL, Mihelc EM, Pollok KE, Smith ML. Chemotherapeutic selectivity conferred by selenium: a role for p53-dependent DNA repair. *Mol Cancer Ther*. Jan 2007;6(1):355-361.
4. Gudkov AV. Converting p53 from a killer into a healer. *Nat Med*. Nov 2002;8(11):1196-1198.
5. Beck MA, Nelson HK, Shi Q, Van Dael P, Schiffrin EJ, Blum S, Barclay D, Levander OA. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *Faseb j*. Jun 2001;15(8):1481-1483.
6. Vunta H, Davis F, Palempalli UD, Bhat D, Arner RJ, Thompson JT, Peterson DG, Reddy CC, Prabhu KS. The anti-inflammatory effects of selenium are mediated through 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 in macrophages. *J Biol Chem*. Jun 22 2007;282(25):17964-17973.
7. Misra S, Boylan M, Selvam A, Spallholz JE, Bjornstedt M. Redox-active selenium compounds--from toxicity and cell death to cancer treatment. *Nutrients*. May 13 2015;7(5):3536-3556.
8. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. *Arch Intern Med*. Feb 25 2008;168(4):404-410.
9. Cai X, Wang C, Yu W, Fan W, Wang S, Shen N, Wu P, Li X, Wang F. Selenium Exposure and Cancer Risk: an Updated Meta-analysis and Meta-regression. *Sci Rep*. Jan 20 2016;6:19213.
10. Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, Zeegers MP, Horneber M, D'Amico R, Crespì CM. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 29 2018;1:CD005195.
11. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, Gaziano JM, Hartline JA, Parsons JK, Bearden JD, 3rd, Crawford ED, Goodman GE, Claudio J, Winkquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL, Jr.,

- Baker LH, Coltman CA, Jr. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*. Jan 7 2009;301(1):39-51.
12. Geybels MS, Verhage BA, van Schooten FJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Advanced prostate cancer risk in relation to toenail selenium levels. *J Natl Cancer Inst*. Sep 18 2013;105(18):1394-1401.
 13. Kristal AR, Darke AK, Morris JS, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, Meyskens FL, Jr., Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Lippman SM, Klein EA. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. Mar 2014;106(3):djt456.
 14. Muecke R, Schomburg L, Buentzel J, Kisters K, Micke O, Elements GWGT, Oncology-AKTE Ei. Selenium or No Selenium- That Is the Question in Tumor Patients: A New Controversy. *Integrative Cancer Therapies*. 2010;9(2):136-141.
 15. Chan JM, Darke AK, Penney KL, Tangen CM, Goodman PJ, Lee GM, Sun T, Peisch S, Tinianow AM, Rae JM, Klein EA, Thompson IM, Jr., Kantoff PW, Mucci LA. Selenium- or Vitamin E-Related Gene Variants, Interaction with Supplementation, and Risk of High-Grade Prostate Cancer in SELECT. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Jul 2016;25(7):1050-1058.
 16. Xie W, Yang M, Chan J, Sun T, Mucci LA, Penney KL, Lee GS, Kantoff PW. Association of genetic variations of selenoprotein genes, plasma selenium levels, and prostate cancer aggressiveness at diagnosis. *Prostate*. May 2016;76(7):691-699.
 17. Outzen M, Tjonneland A, Larsen EH, Friis S, Larsen SB, Christensen J, Overvad K, Olsen A. Selenium status and risk of prostate cancer in a Danish population. *Br J Nutr*. May 2016;115(9):1669-1677.
 18. Allen NE, Travis RC, Appleby PN, Albanes D, Barnett MJ, Black A, Bueno-de-Mesquita HB, Deschasaux M, Galan P, Goodman GE, Goodman PJ, Gunter MJ, Heliövaara M, Helzlsouer KJ, Henderson BE, Hercberg S, Knekt P, Kolonel LN, Lasheras C, Linseisen J, Metter EJ, Neuhauser ML, Olsen A, Pala V, Platz EA, Rissanen H, Reid ME, Schenk JM, Stampfer MJ, Stattin P, Tangen CM, Touvier M, Trichopoulou A, van den Brandt PA, Key TJ. Selenium and Prostate

- Cancer: Analysis of Individual Participant Data From Fifteen Prospective Studies. *J Natl Cancer Inst.* Nov 2016;108(11).
19. Cui Z, Liu D, Liu C, Liu G. Serum selenium levels and prostate cancer risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. Feb 2017;96(5):e5944.
 20. Sayehmiri K, Azami M, Mohammadi Y, Soleymani A, Tardeh Z. The association between Selenium and Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* Jun 25 2018;19(6):1431-1437.
 21. Karp DD, Lee SJ, Keller SM, Wright GS, Aisner S, Belinsky SA, Johnson DH, Johnston MR, Goodman G, Clamon G, Okawara G, Marks R, Frechette E, McCaskill-Stevens W, Lippman SM, Ruckdeschel J, Khuri FR. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Chemoprevention Trial of Selenium Supplementation in Patients With Resected Stage I Non–Small-Cell Lung Cancer: ECOG 5597. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(33):4179-4187.
 22. Muka T, Kraja B, Ruiter R, Lahousse L, de Keyser CE, Hofman A, Franco OH, Brusselle G, Stricker BH, Kieffe-de Jong JC. Dietary mineral intake and lung cancer risk: the Rotterdam Study. *Eur J Nutr.* Jun 2017;56(4):1637-1646.
 23. Lener MR, Scott RJ, Wiechowska-Kozłowska A, Serrano-Fernandez P, Baszuk P, Jaworska-Bieniek K, Sukiennicki G, Marciniak W, Muszynska M, Kładny J, Gromowski T, Kaczmarek K, Jakubowska A, Lubinski J. Serum Concentrations of Selenium and Copper in Patients Diagnosed with Pancreatic Cancer. *Cancer Res Treat.* Jul 2016;48(3):1056-1064.
 24. Wang L, Wang J, Liu X, Liu Q, Zhang G, Liang L. Association between selenium intake and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies. *Biosci Rep.* Oct 2016;36(5).
 25. Chatterjee S, Combs GF, Jr., Chattopadhyay A, Stolzenberg-Solomon R. Serum selenium and pancreatic cancer: a prospective study in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Trial cohort. *Cancer Causes Control.* May 2019;30(5):457-464.
 26. Shen F, Cai WS, Li JL, Feng Z, Cao J, Xu B. The Association Between Serum Levels of Selenium, Copper, and Magnesium with Thyroid Cancer: a Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* Oct 2015;167(2):225-235.
 27. Goossens ME, Zeegers MP, van Poppel H, Joniau S, Ackaert K, Ameye F, Billiet I, Braeckman J, Breugelmans A, Darras J, Dilen K, Goeman L, Tombal B, Van

- Bruwaene S, Van Cleyenbreugel B, Van der Aa F, Vekemans K, Buntinx F. Phase III randomised chemoprevention study with selenium on the recurrence of non-invasive urothelial carcinoma. The SELEnium and BLAdder cancer Trial. *Eur J Cancer*. Dec 2016;69:9-18.
28. Zhang Z, Bi M, Liu Q, Yang J, Xu S. Meta-analysis of the correlation between selenium and incidence of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. Nov 22 2016;7(47):77110-77116.
29. Hughes DJ, Duarte-Salles T, Hybsier S, Trichopoulou A, Stepien M, Aleksandrova K, Overvad K, Tjonneland A, Olsen A, Affret A, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Katzke V, Kaaks R, Boeing H, Bamia C, Lagiou P, Peppas E, Palli D, Krogh V, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Engeset D, Weiderpass E, Lasheras C, Agudo A, Sanchez MJ, Navarro C, Ardanaz E, Dorronsoro M, Hemmingsson O, Wareham NJ, Khaw KT, Bradbury KE, Cross AJ, Gunter M, Riboli E, Romieu I, Schomburg L, Jenab M. Prediagnostic selenium status and hepatobiliary cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr*. Aug 2016;104(2):406-414.
30. Maasland DH, Schouten LJ, Kremer B, van den Brandt PA. Toenail selenium status and risk of subtypes of head-neck cancer: The Netherlands Cohort Study. *Eur J Cancer*. Jun 2016;60:83-92.
31. Gong HY, He JG, Li BS. Meta-analysis of the association between selenium and gastric cancer risk. *Oncotarget*. Mar 29 2016;7(13):15600-15605.
32. Terry PD, Qin B, Camacho F, Moorman PG, Alberg AJ, Barnholtz-Sloan JS, Bondy M, Cote ML, Funkhouser E, Guertin KA, Peters ES, Schwartz AG, Schildkraut JM, Bandera EV. Supplemental Selenium May Decrease Ovarian Cancer Risk in African-American Women. *J Nutr*. Apr 2017;147(4):621-627.
33. Peeri NC, Creed JH, Anic GM, Thompson RC, Olson JJ, LaRocca RV, Chowdhary SA, Brockman JD, Gerke TA, Nabors LB, Egan KM. Toenail selenium, genetic variation in selenoenzymes and risk and outcome in glioma. *Cancer Epidemiol*. Aug 2018;55:45-51.
34. Ansong E, Ying Q, Ekoue DN, Deaton R, Hall AR, Kajdacsy-Balla A, Yang W, Gann PH, Diamond AM. Evidence that selenium binding protein 1 is a tumor suppressor in prostate cancer. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127295.

35. Lubinski J, Marciniak W, Muszynska M, Huzarski T, Gronwald J, Cybulski C, Jakubowska A, Debniak T, Falco M, Kladny J, Kotsopoulos J, Sun P, Narod SA. Serum selenium levels predict survival after breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* Jan 2018;167(2):591-598.
36. Pietrzak S, Wojcik J, Scott RJ, Kashyap A, Grodzki T, Baszuk P, Bielewicz M, Marciniak W, Wojcik N, Debniak T, Masojc B, Pierog J, Cybulski C, Gronwald J, Wojtys M, Kubisa B, Sukiennicki G, Deptula J, Waloszczyk P, Jakubowska A, Lubinski J, Lener MR. Influence of the selenium level on overall survival in lung cancer. *J Trace Elem Med Biol.* Dec 2019;56:46-51.
37. Dennert G, Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* Jul 19 2006(3):Cd005037.
38. Asfour IA, El Shazly S, Fayek MH, Hegab HM, Raouf S, Moussa MA. Effect of high-dose sodium selenite therapy on polymorphonuclear leukocyte apoptosis in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Biol Trace Elem Res.* Apr 2006;110(1):19-32.
39. Asfour IA, El-Tehewi MM, Ahmed MH, Abdel-Sattar MA, Moustafa NN, Hegab HM, Fathey OM. High-dose sodium selenite can induce apoptosis of lymphoma cells in adult patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Trace Elem Res.* Mar 2009;127(3):200-210.
40. Asfour IA, Fayek M, Raouf S, Soliman M, Hegab HM, El-Desoky H, Saleh R, Moussa MA. The impact of high-dose sodium selenite therapy on Bcl-2 expression in adult non-Hodgkin's lymphoma patients: correlation with response and survival. *Biol Trace Elem Res.* Winter 2007;120(1-3):1-10.
41. Sieja K, Talerczyk M. Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol.* May 2004;93(2):320-327.
42. Muecke R, Micke O, Schomburg L, Glatzel M, Reichl B, Kisters K, Schaefer U, Huebner J, Eich HT, Fakhrian K, Adamietz IA, Buentzel J, Elements oBotGWGT, Oncology—AKTE Ei. Multicenter, Phase III Trial Comparing Selenium Supplementation With Observation in Gynecologic Radiation Oncology: Follow-Up Analysis of the Survival Data 6 Years After Cessation of Randomization. *Integrative Cancer Therapies.* 2014;13(6):463-467.
43. Muecke R, Schomburg L, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Baaske D, Reichl B, Buentzel J, Kundt G, Prott FJ, deVries A, Stoll G, Kisters K, Bruns F, Schaefer

- U, Willich N, Micke O. Multicenter, Phase 3 Trial Comparing Selenium Supplementation With Observation in Gynecologic Radiation Oncology. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2010/11/01/2010;78(3):828-835.
44. Buntzel J, Riesenbeck D, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Riedel T, Mucke R, Kisters K, Schonekaes KG, Schafer U, Bruns F, Micke O. Limited effects of selenium substitution in the prevention of radiation-associated toxicities. results of a randomized study in head and neck cancer patients. *Anticancer Res*. May 2010;30(5):1829-1832.
45. Vieira ML, Fonseca FL, Costa LG, Beltrame RL, Chaves CM, Cartum J, Alves SI, Azzalis LA, Junqueira VB, Pereria EC, Rocha KC. Supplementation with selenium can influence nausea, fatigue, physical, renal, and liver function of children and adolescents with cancer. *J Med Food*. Jan 2015;18(1):109-117.
46. Lee S. Mineral derivatives in alleviating oral mucositis during cancer therapy: a systematic review. *PeerJ*. 2015;3:e765.
47. Mix M, Ramnath N, Gomez J, de Groot C, Rajan S, Dibaj S, Tan W, Rustum Y, Jameson MB, Singh AK. Effects of selenomethionine on acute toxicities from concurrent chemoradiation for inoperable stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol*. Oct 10 2015;6(5):156-165.
48. Mix M, Singh AK, Tills M, Dibaj S, Groman A, Jaggernauth W, Rustum Y, Jameson MB. Randomized phase II trial of selenomethionine as a modulator of efficacy and toxicity of chemoradiation in squamous cell carcinoma of the head and neck. *World J Clin Oncol*. Oct 10 2015;6(5):166-173.
49. Lee SM, Md RGY, Lee H, Md IL, Soon Kim M, Chung WY. Effect of selenium supplementation for protection of salivary glands from iodine-131 radiation damage in patients with differentiated thyroid cancer. *Hell J Nucl Med*. 2017;20:62-70.
50. Han HW, Yang EJ, Lee SM. Sodium Selenite Alleviates Breast Cancer-Related Lymphedema Independent of Antioxidant Defense System. *Nutrients*. May 7 2019;11(5).
51. Ip C. Interaction of vitamin C and selenium supplementation in the modification of mammary carcinogenesis in rats. *J Natl Cancer Inst*. 1986;77(1):299-303.

52. Robinson M, Thomson C, Huemmer P. Effect of a megadose of ascorbic acid, a meal and orange juice on the absorption of selenium as sodium selenite. *The New Zealand Medical Journal*. 1985;98(784):627.
53. Stranges S, Rayman MP, Winther KH, Guallar E, Cold S, Pastor-Barriuso R. Effect of selenium supplementation on changes in HbA1c: Results from a multiple-dose, randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. Mar 2019;21(3):541-549.
54. Stratton MS, Algotar AM, Ranger-Moore J, Stratton SP, Slate EH, Hsu CH, Thompson PA, Clark LC, Ahmann FR. Oral selenium supplementation has no effect on prostate-specific antigen velocity in men undergoing active surveillance for localized prostate cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. Aug 2010;3(8):1035-1043.
55. Kenfield SA, Van Blarigan EL, DuPre N, Stampfer MJ, E LG, Chan JM. Selenium supplementation and prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*. Jan 2015;107(1):360.

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.