

Faktenblatt: Selen

Oktober 2019

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)^{1,2}. 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)^{3,4}. Zusätzlich ist Selen in der Lage, die Produktion und Freisetzung inflammatorischer Zytokine über eine Beeinflussung des Transkriptionsfaktor NFkB zu minimieren (Beck 2001, Vunta 2007)^{5,6}. Ebenfalls konnte eine tumorizide Wirkung von Selenmetaboliten wie methylselenige Säure und Selenodiglutathion gezeigt werden (Misra 2015)⁷.

Die optimale Wirkung der Selenoproteine und Selenmetaboliten erreicht man bei Selenkonzentrationen 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)⁸.

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)⁹.

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 krebssbedingte 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)¹⁰.

Prostatakarzinom

Die 2009 veröffentlichte SELECT- Studie zeigte keinen Hinweis auf eine chemopräventive Wirkung von Selen hinsichtlich des Risikos für Prostatakrebs (Lippman 2009)¹¹. Genaue Analysen zeigten jedoch die Schwäche dieser Studie auf (Mücke 2010, ICT)¹². Das Fazit aller Analysen brachte die englische Selenforscherin Margret Rayman 2009 auf den Punkt: "The conclusion from both NPC and SELECT should be that daily selenium supplementation will not benefit all persons. Cancer risk reduction with selenium should be expected only in men with low or suboptimal levels prior to supplementation" (Rayman 2009)¹³.

Eine 2014 publizierte Nachauswertung der SELECT- Studie mit initialen Selenbestimmungen aus Nagelproben (Zehennägel) bei 4865 Studienprobanden bestätigt im Vergleich zu einer ähnlich angelegten niederländischen Studie die Erkenntnis, dass die Mehrheit der Probanden in der SELECT- Studie schon vor der Selengabe ausreichend mit Selen versorgt waren (Geybels 2013, Kristal 2014)^{14,15}.

In einer Metaanalyse (21 Studien) zeigte sich ein präventiver Einfluss durch Seleneinnahme hinsichtlich der Inzidenz von Prostatakrebs nur bei Rauchern (Kim 2015)¹⁶.

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)¹⁷.

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, weitere Untersuchungen sollten durchgeführt werden (Xie 2016)¹⁸.

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)¹⁹.

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)²⁰.

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 (Ciu 2017)²¹.

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 Selens hinsichtlich der Entstehung von Prostatakrebs und die Entwicklung fortgeschrittener Prostatakarzinome (Sayehmiri 2018)²².

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)²³.

Die 2017 publizierte Rotterdam-Studie mit 5435 Teilnehmern zeigte keinen Einfluss von Selen (Befragung hinsichtlich der Ernährung) auf das Lungenkrebsrisiko (Muka 2017)²⁴.

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 und erhöhten Kupferwerten im Serum. Der Schwellenwert für Selen im Serum, unterhalb dem das Risiko signifikant zunahm, lag bei 67,45µg/ l (Lener 2015)²⁵.

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)²⁶.

Schilddrüsenkarzinom

In einer Metaanalyse (8 Studien) zeigten sich erniedrigte Selen- und Magnesiumwerte sowie erhöhte Kupferwerte im Serum bei Patienten mit Schilddrüsen- Ca. (Shen 2015)²⁷.

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)²⁸.

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)²⁹.

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)³⁰.

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)³¹.

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)³².

In einer prospektiven Kohortenstudie zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen der Einnahme von Vitamin C und E sowie Selen hinsichtlich der Inzidenz gastrointestinaler Karzinome von 38812 Probanden älter 45 Jahre (Egnell 2017)³³.

In einer Fall-Kontroll Studie aus dem Iran (60 Patienten mit Magen- oder Ösophagus-Ca/120 gesunde Probanden) zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem Selen- und Zinkstatus im Serum und der Inzidenz von Magen- und Ösophaguskarzinomen (Hashemi 2017)³⁴.

In einer Fall-Kontroll Studie mit 50045 von 2004 - 2008 beobachteten Probanden aus dem Iran (davon 222 Patienten mit Ösophagus-Ca/222 gesunde Probanden) zeigte

sich kein Einfluss des Selenstatus, ermittelt aus Fußnägeln, und der Inzidenz des Ösophaguskarzinoms (Hashemian 2017)³⁵.

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)³⁶.

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)³⁷.

Das Fazit lautet: Wer ausreichend mit Selen versorgt ist, benötigt keine diesbezügliche 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.

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf einer Tumorerkrankung

In einer translationalen Übersichtsarbeit wird die Toxizität von Selenit gegenüber Tumorzellen vermittelt durch die Generation endogener Selen- Nanopartikel beschrieben (Bao 2015)³⁸.

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 Prostatektomiepräparate ein Mangel an Selen-Bindungs-Protein 1 bei den Rezidiven. Selen-Bindungs-Protein 1 ist ein Tumorsuppressor hinsichtlich PC (Ansong 2015)³⁹.

In einer doppelblinden placebo- kontrollierten Studie mit Cross- over- Design erhielten Männer mit Prostatakarzinom und ansteigendem PSA- Wert Selen. Bei

denjenigen mit einem Abfall des Testosteronwertes kam es auch zu einer Abnahme des PSA- Wertes (Kranse 2005)⁴⁰.

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)⁴¹.

In einem systematischen Review wurden randomisierte doppelblind placebo-kontrollierte Studien mit Nahrungsergänzungsmitteln bei Patienten mit Prostatakarzinom untersucht. Acht RCTs wurden eingeschlossen. Die untersuchten Supplemente beinhalteten Isoflavone, Selen, Vitamin D, Kombinationen aus Antioxidantien mit Carotinoiden, Lycopin, Spurenelementen, Phytoöstrogenen und Vitaminen sowie Coenzym Q10 und ACC. Fünf RCTs zeigten keinen signifikanten Effekt im Vergleich zu Placebo, zwei berichten eine signifikante Verminderung des PSA- Spiegels durch eine Kombination von Antioxidantien, Isoflavonen, Lycopin, Spurenelementen und pflanzlichen Östrogenen sowie Vitaminen. Eine RCT zeigt keinen Unterschied in den PSA- Spiegel (Posadzki 2013)⁴².

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 Nahrungsergänzungsmittel 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 (Form wird nicht benannt) die prostatakrebsbedingte Sterblichkeit erhöht (Kenfield 2014)⁴³.

Kommentar: Selenwerte im Serum werden nicht angegeben. Die Studie kommt aus Nordamerika, wo bekanntermaßen kein Selenmangel besteht und somit eine zusätzliche Gabe nicht indiziert ist. Auch diese Studie spricht dafür, dass eine unkontrollierte Seleneinnahme ohne nachgewiesenen Selenmangel zu ungünstigen Effekten führen kann.

Mammakarzinom

In einer experimentellen Studie konnte gezeigt werden, dass die Resistenz von Tumorzellen gegenüber Chemotherapeutika insbesondere durch die Gabe von Selenat über ein Ankurbeln der Apoptose durchbrochen werden kann (Choi 2015)⁴⁴.

In einer Beobachtungsstudie aus Polen resultierte bei Patientinnen mit Mammakarzinom ein signifikant schlechteres 5-Jahres-Gesamtüberleben mit einem niedrigen Selenspiegel im Serum von < 64,4 µg/l (68,1%) im Vergleich zu einem höheren Selenspiegel > 81 µg/l (82,5%). Die Selenspiegel wurden prätherapeutisch entnommen, es wurde kein Selen supplementiert und die Resultate wurden bezüglich Selen adjustiert ausgewertet (Lubinski 2018)⁴⁵.

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)⁴⁶.

In einer randomisierten, chinesischen Cross- over- Studie wurde die alleinige Cisplatin- Chemotherapie gegen eine mit Selen kombinierte Cisplatin- Chemotherapie getestet. Dabei erhielten die Patienten (20 versus 21) der einen Gruppe über den Zeitraum „4 Tage vor bis 4 Tage nach Chemotherapie“ jeweils täglich 4000µg Selen. Der Therapiewechsel erfolgte vor dem 2. Cisplatin- Zyklus (Cisplatin wurde an den Tagen 1 und 21 mit 60- 80 mg/ m² KOF appliziert). Die Selengabe ging jeweils mit einem Anstieg der Selenkonzentration im Serum sowie mit signifikant reduzierter Hämato- und Nephrotoxizität einher (Hu 1997)⁴⁷.

Eine niederländische placebo- kontrollierte Doppelblindstudie bestätigte diesen protektiven Selen- Effekt gegenüber Cisplatin, wobei hier zusätzlich noch die Vitamine C und E zum Einsatz kamen. Die Verumgruppe zeigte eine signifikant erniedrigte Nephro- und Ototoxizität ohne Beeinträchtigung der Outcome- Daten (Weijl 2004)⁴⁸.

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, 2007, 2009)⁴⁹⁻⁵¹.

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- Selen mit weniger Haarausfall, Blähungen, Bauchschmerz und Müdigkeit sowie höheren Leukozytenzahlen verbunden (Sieja 2004)⁵².

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). Ein von Skeptikern zuvor gefürchteter „Schutz der Tumorzelle durch Selen“ konnte somit nicht bestätigt werden (Mücke 2010, Mücke 2014)^{53,54}.

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) (Büntzel 2010)⁵⁵.

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 2014)⁵⁶.

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)⁵⁷.

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 2015)⁵⁸.

Im Rahmen einer doppelblind plazebo- 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 NW (Mukositis) und der Überlebensraten nach 1 Jahr (Mix 2015)⁵⁹.

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 (Son 2017)⁶⁰.

Insbesondere die Studien, bei denen regelmäßig Selen im Serum oder Vollblut bestimmt worden sind, zeigten, dass bei höheren Selenspiegeln eine bessere Therapieverträglichkeit ohne Verschlechterung des primären Therapieansprechen festzustellen war.

Ernährungsstatus

In einer kleinen randomisierten Fallkontrollstudie erhielten Patienten mit gastrointestinalen Karzinomen Selen (200µg/ die) und Zink (21mg/ die). Während die Kontrollgruppe an Gewicht und fettfreier Körpermasse verlor, konnten die Werte in der Verumgruppe gehalten werden (Federico 2001)⁶¹.

Interaktionen

Natriumselenit wird bei simultaner Verabreichung von Vitamin C zum wirkungslosen atomaren Selen reduziert.

Unerwünschte Wirkungen

Eine chronische Überdosierung von Selen ($> 1000\mu\text{g}/\text{Tag}$ 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.

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 Selen zeigt sich eine inverse Korrelation zwischen der Selenaufnahme und/oder dem Selenstatus und der Krebsinzidenz- und Mortalität hinsichtlich vieler Tumorentitäten (siehe Text).

Auch ist die Verträglichkeit onkologischer Therapien mit höheren Selenwerten im Blut signifikant besser. Deshalb sollte ein Selenmangel vor einer onkologischen Therapie ausgeglichen werden. Dabei sollte ein Selenspiegel im Serum von $100\text{-}130\mu\text{g}/\text{l}$ bzw. im Vollblut von $130\text{-}155\mu\text{g}/\text{l}$ 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.

Cave: Wer ausreichend mit Selen versorgt ist, benötigt keine diesbezügliche Supplementation.

Literatur

1. Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxidants & redox signaling*. Jul 2007;9(7):775-806.
2. Schomburg L, Koehrl J. [Selenium: benefits and risks]. *MMW Fortschritte der Medizin*. 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. *Molecular cancer therapeutics*. Jan 2007;6(1):355-361.
4. Gudkov AV. Converting p53 from a killer into a healer. *Nature medicine*. Nov 2002;8(11):1196-1198.
5. Beck MA, Nelson HK, Shi Q, et al. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. Jun 2001;15(8):1481-1483.
6. Vunta H, Davis F, Palempalli UD, et al. The anti-inflammatory effects of selenium are mediated through 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 in macrophages. *The Journal of biological chemistry*. 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. *Archives of internal medicine*. Feb 25 2008;168(4):404-410.
9. Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, et al. Selenium for preventing cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. Jan 29 2018;1:Cd005195.
10. Cai X, Wang C, Yu W, et al. Selenium Exposure and Cancer Risk: an Updated Meta-analysis and Meta-regression. *Scientific reports*. Jan 20 2016;6:19213.
11. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. 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. Muecke R, Schomburg L, Buentzel J, et al. Selenium or No Selenium- That Is the Question in Tumor Patients: A New Controversy. *Integrative Cancer Therapies*. 2010;9(2):136-141.

13. Rayman MP, Combs GF Jr, Waters DJ. Selenium or No Selenium- That Is the Question in Tumor Patients: A New Controversy. *JAMA*. 2009; 301(18):1876; author reply 1877.
14. Geybels MS, Verhage BA, van Schooten FJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Advanced prostate cancer risk in relation to toenail selenium levels. *Journal of the National Cancer Institute*. Sep 18 2013;105(18):1394-1401.
15. Kristal AR, Darke AK, Morris JS, et al. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*. Mar 2014;106(3):djt456.
16. Kim Y, Wei J, Citronberg J, Hartman T, Fedirko V, Goodman M. Relation of Vitamin E and Selenium Exposure to Prostate Cancer Risk by Smoking Status: A Review and Meta-Analysis. *Anticancer research*. Sep 2015;35(9):4983-4996.
17. Chan JM, Darke AK, Penney KL, et al. Selenium- or Vitamin E-Related Gene Variants, Interaction with Supplementation, and Risk of High-Grade Prostate Cancer in SELECT. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. Jul 2016;25(7):1050-1058.
18. Xie W, Yang M, Chan J, et al. Association of genetic variations of selenoprotein genes, plasma selenium levels, and prostate cancer aggressiveness at diagnosis. *The Prostate*. May 2016;76(7):691-699.
19. Allen NE, Travis RC, Appleby PN, et al. Selenium and Prostate Cancer: Analysis of Individual Participant Data From Fifteen Prospective Studies. *Journal of the National Cancer Institute*. Nov 2016;108(11).
20. Outzen M, Tjonneland A, Larsen EH, et al. Selenium status and risk of prostate cancer in a Danish population. *The British journal of nutrition*. May 2016;115(9):1669-1677.
21. Cui Z, Liu D, Liu C, Liu G. Serum selenium levels and prostate cancer risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine*. Feb 2017;96(5):e5944.
22. Sayehmiri K, Azami M, Y, Mohammadi Y, Soleymani A, Tardeh Z. The association between Selenium and Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. Jun 25 2018;19(6):1431-1437.
23. Karp DD, Lee SJ, Keller SM, et al. 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.
24. Muka T, Kraja B, Ruitter R, et al. Dietary mineral intake and lung cancer risk: the Rotterdam Study. *European journal of nutrition*. Jun 2017;56(4):1637-1646.
25. Lener MR, Scott RJ, Wiechowska-Kozłowska A, et al. Serum Concentrations of Selenium and Copper in Patients Diagnosed with Pancreatic Cancer. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. Jul 2016;48(3):1056-1064.
26. 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. *Bioscience reports*. Oct 2016;36(5).
27. 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. *Biological trace element research*. Oct 2015;167(2):225-235.

28. Goossens ME, Zeegers MP, van Poppel H, et al. Phase III randomised chemoprevention study with selenium on the recurrence of non-invasive urothelial carcinoma. The SELEnium and BLAdDer cancer Trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. Dec 2016;69:9-18.
29. 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.
30. Hughes DJ, Duarte-Salles T, Hybsier S, et al. Prediagnostic selenium status and hepatobiliary cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *The American journal of clinical nutrition*. Aug 2016;104(2):406-414.
31. 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. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. Jun 2016;60:83-92.
32. 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.
33. Egnell M, Fassier P, Lecuyer L, et al. Antioxidant intake from diet and supplements and risk of digestive cancers in middle-aged adults: results from the prospective NutriNet-Sante cohort. *The British journal of nutrition*. Oct 2017;118(7):541-549.
34. Hashemi SM, Mashhadi M, Moghaddam AA, et al. The Relationship between Serum Selenium and Zinc with Gastroesophageal Cancers in the Southeast of Iran. *Indian journal of medical and paediatric oncology : official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*. Apr-Jun 2017;38(2):169-172.
35. Hashemian M, Murphy G, Etemadi A, et al. Toenail mineral concentration and risk of esophageal squamous cell carcinoma, results from the Golestan Cohort Study. *Cancer medicine*. Dec 2017;6(12):3052-3059.
36. Terry PD, Qin B, Camacho F, et al. Supplemental Selenium May Decrease Ovarian Cancer Risk in African-American Women. *The Journal of nutrition*. Apr 2017;147(4):621-627.
37. Peeri NC, Creed JH, Anic GM, et al. Toenail selenium, genetic variation in selenoenzymes and risk and outcome in glioma. *Cancer epidemiology*. Aug 2018;55:45-51.
38. Bao P, Chen Z, Tai RZ, Shen HM, Martin FL, Zhu YG. Selenite-induced toxicity in cancer cells is mediated by metabolic generation of endogenous selenium nanoparticles. *Journal of proteome research*. Feb 6 2015;14(2):1127-1136.
39. Ansong E, Ying Q, Ekoue DN, et al. Evidence that selenium binding protein 1 is a tumor suppressor in prostate cancer. *PloS one*. 2015;10(5):e0127295.
40. Kranse R, Dagnelie PC, van Kemenade MC, et al. Dietary intervention in prostate cancer patients: PSA response in a randomized double-blind placebo-controlled study. *International journal of cancer*. Feb 20 2005;113(5):835-840.
41. Stratton MS, Algotar AM, Ranger-Moore J, et al. Oral selenium supplementation has no effect on prostate-specific antigen velocity in men undergoing active surveillance for localized prostate cancer. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*. Aug 2010;3(8):1035-1043.
42. Posadzki P, Lee MS, Onakpoya I, Lee HW, Ko BS, Ernst E. Dietary supplements and prostate cancer: a systematic review of double-blind,

- placebo-controlled randomised clinical trials. *Maturitas*. Jun 2013;75(2):125-130.
43. Kenfield SA, Van Blarigan EL, DuPre N, Stampfer MJ, E LG, Chan JM. Selenium supplementation and prostate cancer mortality. *Journal of the National Cancer Institute*. Jan 2015;107(1):360.
 44. Choi AR, Jo MJ, Jung MJ, Kim HS, Yoon S. Selenate specifically sensitizes drug-resistant cancer cells by increasing apoptosis via G2 phase cell cycle arrest without P-GP inhibition. *European journal of pharmacology*. Oct 5 2015;764:63-69.
 45. Lubinski J, Marciniak W, Muszynska M, et al. Serum selenium levels predict survival after breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. Jan 2018;167(2):591-598.
 46. Dennert G, Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. Jul 19 2006(3):Cd005037.
 47. Hu YJ, Chen Y, Zhang YQ, et al. The protective role of selenium on the toxicity of cisplatin-contained chemotherapy regimen in cancer patients. *Biological trace element research*. Mar 1997;56(3):331-341.
 48. Weijl NI, Elsendoorn TJ, Lentjes EG, et al. Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. Jul 2004;40(11):1713-1723.
 49. 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. *Biological trace element research*. Apr 2006;110(1):19-32.
 50. Asfour IA, Fayek M, Raouf S, et al. The impact of high-dose sodium selenite therapy on Bcl-2 expression in adult non-Hodgkin's lymphoma patients: correlation with response and survival. *Biological trace element research*. Winter 2007;120(1-3):1-10.
 51. Asfour IA, El-Tehewi MM, Ahmed MH, et al. High-dose sodium selenite can induce apoptosis of lymphoma cells in adult patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Biological trace element research*. Mar 2009;127(3):200-210.
 52. Sieja K, Talerczyk M. Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. *Gynecologic oncology*. May 2004;93(2):320-327.
 53. Muecke R, Schomburg L, Glatzel M, et al. Multicenter, Phase 3 Trial Comparing Selenium Supplementation With Observation in Gynecologic Radiation Oncology. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2010/11/01/ 2010;78(3):828-835.
 54. Muecke R, Micke O, Schomburg L, et al. 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.
 55. Buentzel J, Riesenbeck D, Glatzel M, et al. Limited effects of selenium substitution in the prevention of radiation-associated toxicities. results of a randomized study in head and neck cancer patients. *Anticancer research*. May 2010;30(5):1829-1832.

56. Vieira ML, Fonseca FL, Costa LG, et al. Supplementation with selenium can influence nausea, fatigue, physical, renal, and liver function of children and adolescents with cancer. *Journal of medicinal food*. Jan 2015;18(1):109-117.
57. Lee S. Mineral derivatives in alleviating oral mucositis during cancer therapy: a systematic review. *PeerJ*. 2015;3:e765.
58. Mix M, Ramnath N, Gomez J, et al. Effects of selenomethionine on acute toxicities from concurrent chemoradiation for inoperable stage III non-small cell lung cancer. *World journal of clinical oncology*. Oct 10 2015;6(5):156-165.
59. Mix M, Singh AK, Tills M, et al. 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 journal of clinical oncology*. Oct 10 2015;6(5):166-173.
60. Son H, Lee SM, Yoon RG, et al. Effect of selenium supplementation for protection of salivary glands from iodine-131 radiation damage in patients with differentiated thyroid cancer. *Hellenic journal of nuclear medicine*. Jan-Apr 2017;20(1):62-70.
61. Federico A, Iodice P, Federico P, et al. Effects of selenium and zinc supplementation on nutritional status in patients with cancer of digestive tract. *European journal of clinical nutrition*. Apr 2001;55(4):293-297.

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.