

Faktenblatt: Selen

September 2022

Methode/ 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 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).

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 placebo-kontrollierte 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 krebbsbedingte 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 (Muecke, 2010a). 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).

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).

In einer 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, weitere Untersuchungen sollten durchgeführt werden (Xie, 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).

In einer Supplementationstudie erhielten 572 gesunde Männer sechs Monate lang 200 µg/d Selen als Selen-Hefe, 481 beendeten das Protokoll. Der Selenspiegel im Serum nach der Supplementation ($p=0,002$) und die Zunahme des Selenwertes im Serum ($p<0,0001$) durch die Supplementation waren signifikant vom Selen-Ausgangsspiegel abhängig. Insgesamt gab es keine signifikanten Korrelationen zwischen Veränderungen des PSA-Wertes und des Selenspiegels durch die Selen-Supplementation. Stratifizierte Analysen zeigten jedoch unter anderen eine signifikante inverse Korrelation zwischen den Veränderungen des PSA-Wertes und den Veränderungen des Serum-Selens bei Männern unter dem medianen Alter von 55 Jahren ($p=0,048$) und Nie-Rauchern ($p=0,031$). Diese aktuelle Analyse zeigt den möglichen Einfluss von Life-Style-Faktoren auf die Vorteile einer Selenergänzung für die Prostatagesundheit (Karunasinghe, 2020).

Im Rahmen der Kohortenstudie „Ernährung, Krebs und Gesundheit“ entwickelten 1160 von 27.178 Kohortenteilnehmern ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom. Die Selenoprotein P Werte im Plasma - und die Selenwerte in den Zehennägeln waren nicht mit dem Prostatakarzinomrisiko assoziiert (Outzen, 2021).

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).

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 und erhöhten Kupferwerten 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 Fälle mit Pankreaskarzinom) zeigte, dass eine Seleneinnahme das Risiko für ein Pankreaskarzinom reduzieren kann (Wang, 2016).

Es erfolgte eine gesonderte Auswertung der Prostate, 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 (Chatterjee, 2019).

Kommentar: 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 Selenwerte 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 unterschieden sich die Selengruppe und die Placebogruppe bzgl. der Rate an Rezidiven nicht (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 120.852 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).

Nierenzellkarzinome

In einer Fall-Kontroll-Studie mit 401 Patienten mit Nierenzellkarzinomen und 774 alters- und geschlechtsangepassten Kontrollpersonen zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem Selenspiegel im Plasma und dem Risiko für ein Nierenzellkarzinom (OR 0,14, 95 % CI, 0,10–0,20) (Hsueh, 2021).

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf einer Tumorerkrankung

Malignes Melanom

Bei 375 Melanompatienten wurden Selenspiegel in Quartile eingeteilt. Die Untergruppe mit niedrigem Selenspiegel hatte eine signifikant niedrigere 10-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zu Patienten mit hohem Selenspiegel (HR = 5,83; p = 0,02) (Rogoza-Janiszewska, 2021).

Prostatakarzinom

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 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 ≥ 140 µg/d: RR=2,60 (95% CI 1,44 bis 4,70). (Kenfield, 2015).

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.

Bei 3849 Männern mit Prostatakarzinom vor der radikalen Prostatektomie (RP) wurden Plasma-Vitamin D- und Selenspiegel bestimmt. Zirkulierende Vitamin D- und Selenspiegel korrelierten umgekehrt mit den PSA-Werten. Der histologische Grad, das pT-Stadium und das pN-Stadium waren zum Zeitpunkt der RP nicht mit den Vitamin D- und Selenspiegeln assoziiert. Niedrigere Vitamin-D- und Selenspiegel waren keine unabhängigen Prädiktoren für biochemische Rezidive. (Thederan, 2021).

Mammakarzinom

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

In einer prospektiven Beobachtungsstudie 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 Selen adjustiert ausgewertet (Lubinski, 2018).

Bei 538 Frauen mit Erstdiagnose eines primär invasiven Brustkrebses wurden die Serumselenspiegel vor Beginn der Behandlung gemessen und in Quartile eingeteilt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 7,9 Jahren. Das kumulative 10-Jahres-Überleben betrug 65,1% für Frauen im niedrigsten Quartil des Serumselengehalts, verglichen mit 86,7% für Frauen im höchsten Quartil ($p < 0,001$) (Szwiec, 2021).

Die Hauptanalysen der Sweden Cancerome Analysis Network – Breast Studie umfassten 1996 Patienten mit einer Erstdiagnose eines primär invasiven Brustkrebses. In den Seren zum Zeitpunkt der Diagnose wurden Gesamtserumselen, Selenoprotein P (SELENOP) und Glutathionperoxidase 3 (GPx3) analysiert. Alle drei Biomarker zeigten untereinander eine positive Korrelation ($p < 0,001$). Während einer Nachbeobachtungszeit von insgesamt 13.306 Personenjahren traten 310 Todesfälle und 167 rezidivierende Brustkrebsereignisse auf. In vollständig angepassten Cox-Modellen korrelierten alle drei Biomarker umgekehrt mit der Sterblichkeit (p -Trend $<0,001$), und im Vergleich zum niedrigsten Quintil betragen die Hazard Ratios (95%-Konfidenzintervall) für das Gesamtüberleben im höchsten Quintil von Selen, SELENOP und GPx3 0,42 (0,28-0,63), 0,51 (0,36-0,73) bzw. 0,52 (0,36-0,75). Eine niedrige GPx3-Aktivität war mit mehr Rezidiven verbunden (Q5 vs. Q1: vollständig bereinigte HR (95%CI); 0,57 (0,35-0,92), (p -Trend = 0,005). Patienten mit niedrigem Selenstatus gemäß allen drei Biomarkern (dreifacher Mangel) hatten das höchste Sterberisiko mit einer Gesamtüberlebenschance von ~50 % nach 8 Jahren, insbesondere im Vergleich zu denjenigen, die mindestens einen Marker im höchsten

Quintil aufwiesen; voll adjustierte HR (95%CI); 0,30 (0,21-0,43). Die Vorhersage der Sterblichkeit auf der Grundlage aller drei Biomarker übertraf etablierte Tumormerkmale wie den histologischen Grad, die Anzahl der befallenen Lymphknoten oder die TumorgroÙe. Eine Bewertung des Se-Status zum Zeitpunkt der Brustkrebsdiagnose identifiziert Patientinnen mit einem auÙergewöhnlich hohen Risiko für eine schlechte Prognose (Demircan, 2021).

HNO-Tumoren

In einer weiteren Beobachtungsstudie 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 µg/L) und 28,6% (95% CI 19% bis 42%) für Personen in der niedrigsten Quartile (<50,0 µg/L) (Lubiński, 2018).

Bronchialkarzinom

in einer prospektiven Studie mit 302 Patienten/-innen mit Lungenkarzinomen 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 µg/l) im Vergleich zu höchsten Tertile (>69 µg/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).

Eine niederländische placebo-kontrollierte Doppelblindstudie zeigte einen protektiven Effekt von Selen bei Hämato- und Nephrotoxizität durch Cisplatin, wobei hier zusätzlich noch die Vitamine C und E zum Einsatz kamen. Das Überleben wurde nicht beeinträchtigt (Weijl, 2004).

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

Eine randomisierte, radioonkologische Studie bei 81 Patientinnen mit Endometrium- und Zervixkarzinomen 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 (Muecke, 2014; Muecke, 2010b)

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, 2015a).

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 NW (Mukositis) und der Überlebensraten nach 1 Jahr (Mix, 2015b).

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

Eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie wurde an 26 Teilnehmerinnen mit Brustkrebs-assoziiertem Lymphödem im klinischen Stadium II bis III durchgeführt. Die Patientinnen erhielten innerhalb von 2 Wochen fünf intravenöse Injektionen von entweder nur 0,9%iger Kochsalzlösung oder 500 µg Natriumselenit. Natriumselenit erhöhte die Selenkonzentration im Vollblut in der Selen-Gruppe. 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).

Bei 107 Patientinnen mit adjuvanter Radiatio nach Resektion eines Mammakarzinoms wurden initial Serum-Vitamin D (Mittelwert 20,9 ng/ml, Normbereich 36-60 ng/ml) und Serum-Selen (Mittelwert 76,1 µg/l, Normbereich 74-139 µg/l) gemessen. Eine Korrelationen zwischen diesen Spiegeln und der durch die Strahlentherapie verursachten Hauttoxizität (CTC-Scores, Skindex-Scores) konnte nicht gezeigt werden (Mannle, 2020).

Eine Querschnittsstudie, anonymisiert und retrospektiv, analysierte klinische Daten, die routinemäßig in einer auf Lymphologie spezialisierten Klinik erfasst wurden. Die Daten umfassten 791 Patienten im Zeitraum 2012-2019, bei denen der Selenstatus im Rahmen ihrer Behandlung bestimmt wurde. Bei Patienten mit Lymphödemen, Lipödemen und Lipo-Lymphödemen lag ein Selenmangel bei 47,5% der Studienpopulation vor. Adipositas war ein Risikofaktor für Selenmangel bei Lymphödemen (OR 2,19; 95% CI 1,49-3,21) (Pfister, 2020).

71 Patienten mit Kopf- und Halstumoren wurden in eine randomisierte kontrollierte Studie aufgenommen. In der Selengruppe nahmen die Patienten täglich 2 x 200 µg Selenhefe ein. Der Unterschied im mittleren Serumselenspiegel am Ende der Bestrahlung war zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant. Die kumulative Inzidenz der Mukositis (Grad 1-4) war gleich (Laali, 2020).

Eine prospektive Beobachtungsstudie wurde an 60 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopfes und Hals-Region durchgeführt, die dreiwöchentlich eine Chemoradiotherapie mit hochdosiertem Cisplatin (100 mg/m²) erhielten. Siebenundzwanzig Patienten erreichten die volle Cisplatin-Dosis (300 mg/m²), die anderen 33 Patienten nicht. Die multivariate logistische Regressionsanalyse zeigte, dass sowohl eine leichte Nierenfunktionsstörung als auch ein Selenmangel vor der Behandlung unabhängig voneinander negative Auswirkungen auf das Erreichen der vollen Cisplatin-Dosis hatten (Ohkoshi, 2021)

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).

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 ($> 1000\mu\text{g}/\text{Tag}$ 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.

In der monozentrischen dänischen PRECISE Studie wurde randomisiert, doppelblind placebokontrolliert 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)

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 erforderlich.

Hinsichtlich Selens zeigt sich eine inverse Korrelation zwischen der Selenaufnahme und/oder dem Selenstatus und der Krebsinzidenz- und Mortalität bei vielen Tumorentitäten. Ein Selenmangel ist mit einem erhöhten Risiko assoziiert, ebenso aber ein zu hoher Selenspiegel.

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. Die S3 Leitlinie Komplementäre Onkologie empfiehlt eine Spiegelbestimmung. Die Kosten werden oft von den Krankenkassen nicht übernommen.

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

Tabellarische Übersicht

	Höherer Selen Spiegel im Blut	Gezielte Selengabe
Positiver Effekt hinsichtlich Prävention	<ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Krebsinzidenz (Bleys, 2008; Cai, 2016; Vinceti, 2018) • Blasenkarzinom (Cai, 2016) • Mammakarzinom (Cai, 2016; Vinceti, 2018) • Lungenkarzinom (Cai, 2016; Vinceti, 2018) • Ösophaguskarzinom (Vinceti, 2018; Hashemi, 2017) • Magenkarzinom (Cai, 2016; Vinceti, 2018; Gong, 2016; Hashemi, 2017; Egnell, 2017) • Kolorektale Tumoren (Cai, 2016) • Prostatakarzinom (Cai, 2016; Vinceti, 2018) • Aggressives Prostatakarzinom (Xie, 2016; Allen, 2016; Outzen, 2016) • Fortgeschrittenes Prostatakarzinom (Cui, 2017; Sayehmiri, 2018) • Pankreaskarzinom (Lener, 2016) • Schilddrüsenkarzinom (Shen, 2015) • Hepatozelluläres Karzinom (Zhang, 2016; Hughes, 2016) • HNO-Tumoren (Maasland, 2016) • Nierenzellkarzinom (Hsueh, 2021) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prostatakarzinom bei Rauchern (Kim, 2015) • Pankreaskarzinom (Wang, 2016) • Ovarialkarzinom (Terry, 2017)
Kein Effekt hinsichtlich Prävention	<ul style="list-style-type: none"> • Lungenkarzinom (Muka, 2017) • Pankreaskarzinom (Chatterjee, 2019) • Darmtumoren (Vinceti, 2018) • Hautkarzinom (Vinceti, 2018) • Blasenkarzinom (Vinceti, 2018) • Ösophaguskarzinom (Hashemian, 2017) • Hirntumoren (Peeri, 2018) • Prostatakarzinom (Outzen, 2021) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prostatakarzinom (USA) (Lippman, 2009; Muecke, 2010a; Rayman, 2009; Geybels, 2013; Kristal, 2014) • Lungenkarzinom (USA) (Karp, 2013) • Blasenkarzinom (Goossens, 2016)
Negativer Effekt hinsichtlich Prävention	<ul style="list-style-type: none"> • High-Grade Prostatakarzinom¹⁰ 	
Positiver Effekt hinsichtlich lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben	<ul style="list-style-type: none"> • Mammakarzinom (Lubinski, 2018) • Larynxkarzinom (Lubiński, 2018) • Lungenkarzinom Stadium I (Pietrzak, 2019) • Malignes Melanom (Rogoza-Janiszewska, 2021) 	<ul style="list-style-type: none"> • NHL (Asfour, 2006; Asfour, 2009; Asfour, 2007)
Kein oder negativer Effekt hinsichtlich Gesamtüberleben	<ul style="list-style-type: none"> • Prostatakarzinom (Theдерan, 2021) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prostatakarzinom bei einer Einnahme von 800 µg/Tag (Stratton, 2010) • Prostatakarzinom bei täglicher Einnahme von ≥140 µg/Tag (Kenfield, 2015)
Positiver Effekt supportiv	<ul style="list-style-type: none"> • HNO-Tumoren (Ohkoshi, 2021) 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiogene Diarrhoe (Muecke, 2014; Muecke, 2010b) • Radiogene orale Mukositis (Buntzel, 2010) (Natriumselenit) • Hämato-, Nephro- und Ototoxizität durch Chemotherapie (Weijl, 2004; Hu, 1997)

		<ul style="list-style-type: none"> • Mukositis durch Chemo- und Radiotherapie (Lee, 2015) • Leukopenie und Anämie durch RCT bei NSCLC Stadium III (Mix, 2015a) • Lymphödem (Dennert, 2006; Han, 2019; Pfister, 2020)
Kein Effekt supportiv		<ul style="list-style-type: none"> • Radiogene orale Mukositis (Mix, 2015b) (Selenomethionin) • Radiogene Dermatitis (Mannle, 2020) • Radiogene orale Mukositis (Laali, 2020) (Selenhefe)

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*. 2007; 9(7): 775-806. doi:10.1089/ars.2007.1528
2. Schomburg L, Koehrlé J. [Selenium: benefits and risks]. *MMW Fortschr Med*. 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*. 2007; 6(1): 355-361. doi:10.1158/1535-7163.mct-06-0472
4. Gudkov AV. Converting p53 from a killer into a healer. *Nat Med*. 2002; 8(11): 1196-1198. doi:10.1038/nm1102-1196
5. Beck MA, Nelson HK, Shi Q, Van Dael P, Schiffrin EJ, Blum S et al. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *Faseb j*. 2001; 15(8): 1481-1483.
6. Vunta H, Davis F, Palempalli UD, Bhat D, Arner RJ, Thompson JT et al. The anti-inflammatory effects of selenium are mediated through 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 in macrophages. *J Biol Chem*. 2007; 282(25): 17964-17973. doi:10.1074/jbc.M703075200
7. Misra S, Boylan M, Selvam A, Spallholz JE, Bjornstedt M. Redox-active selenium compounds--from toxicity and cell death to cancer treatment. *Nutrients*. 2015; 7(5): 3536-3556. doi:10.3390/nu7053536
8. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. *Arch Intern Med*. 2008; 168(4): 404-410. doi:10.1001/archinternmed.2007.74

9. Cai X, Wang C, Yu W, Fan W, Wang S, Shen N et al. Selenium Exposure and Cancer Risk: an Updated Meta-analysis and Meta-regression. *Sci Rep.* 2016; 6: 19213. doi:10.1038/srep19213
10. Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 1: CD005195. doi:10.1002/14651858.CD005195.pub4
11. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG 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.* 2009; 301(1): 39-51. doi:10.1001/jama.2008.864
12. Muecke R, Schomburg L, Buentzel J, Kisters K, Micke O, Elements GWGT et al. Selenium or No Selenium- That Is the Question in Tumor Patients: A New Controversy. *Integrative Cancer Therapies.* 2010a; 9(2): 136-141. doi:10.1177/1534735410367648
13. Rayman MP, Combs GFJ, 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. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105(18): 1394-1401. doi:10.1093/jnci/djt186
15. Kristal AR, Darke AK, Morris JS, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM et al. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(3): djt456. doi:10.1093/jnci/djt456
16. Chan JM, Darke AK, Penney KL, Tangen CM, Goodman PJ, Lee GM et al. Selenium- or Vitamin E-Related Gene Variants, Interaction with Supplementation, and Risk of High-Grade Prostate Cancer in SELECT. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016; 25(7): 1050-1058. doi:10.1158/1055-9965.epi-16-0104
17. Xie W, Yang M, Chan J, Sun T, Mucci LA, Penney KL et al. Association of genetic variations of selenoprotein genes, plasma selenium levels, and prostate cancer aggressiveness at diagnosis. *Prostate.* 2016; 76(7): 691-699. doi:10.1002/pros.23160

18. Cui Z, Liu D, Liu C, Liu G. Serum selenium levels and prostate cancer risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(5): e5944. doi:10.1097/md.0000000000005944
19. 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*. 2018; 19(6): 1431-1437. doi:10.22034/APJCP.2018.19.6.1431
20. Karunasinghe N, Ng L, Wang A, Vaidyanathan V, Zhu S, Ferguson LR. Selenium supplementation and prostate health in a New Zealand cohort. *Nutrients*. 2020; 12(1): 2. doi:<http://dx.doi.org/10.3390/nu12010002>
21. Outzen M, Tjonneland A, Hughes DJ, Jenab M, Frederiksen K, Schomburg L et al. Toenail selenium, plasma selenoprotein P and risk of advanced prostate cancer: A nested case-control study. *Int J Cancer*. 2021; 148(4): 876-883. doi:<https://dx.doi.org/10.1002/ijc.33267>
22. Karp DD, Lee SJ, Keller SM, Wright GS, Aisner S, Belinsky SA 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. doi:10.1200/jco.2013.49.2173
23. Muka T, Kraja B, Ruiter R, Lahousse L, de Keyser CE, Hofman A et al. Dietary mineral intake and lung cancer risk: the Rotterdam Study. *Eur J Nutr*. 2017; 56(4): 1637-1646. doi:10.1007/s00394-016-1210-4
24. Lener MR, Scott RJ, Wiechowska-Kozłowska A, Serrano-Fernandez P, Baszuk P, Jaworska-Bieniek K et al. Serum Concentrations of Selenium and Copper in Patients Diagnosed with Pancreatic Cancer. *Cancer Res Treat*. 2016; 48(3): 1056-1064. doi:10.4143/crt.2015.282
25. 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*. 2016; 36(5). doi:10.1042/bsr20160345
26. 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*. 2019; 30(5): 457-464. doi:10.1007/s10552-019-01147-5

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. *Biol Trace Elem Res.* 2015; 167(2): 225-235. doi:10.1007/s12011-015-0304-9
28. Goossens ME, Zeegers MP, van Poppel H, Joniau S, Ackaert K, Ameye F et al. Phase III randomised chemoprevention study with selenium on the recurrence of non-invasive urothelial carcinoma. The SELEnium and BLAdder cancer Trial. *Eur J Cancer.* 2016; 69: 9-18. doi:10.1016/j.ejca.2016.09.021
29. Zhang Z, Bi M, Liu Q, Yang J, Xu S. Meta-analysis of the correlation between selenium and incidence of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2016; 7(47): 77110-77116. doi:10.18632/oncotarget.12804
30. Hughes DJ, Duarte-Salles T, Hybsier S, Trichopoulou A, Stepien M, Aleksandrova K et al. Prediagnostic selenium status and hepatobiliary cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104(2): 406-414. doi:10.3945/ajcn.116.131672
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. *Eur J Cancer.* 2016; 60: 83-92. doi:10.1016/j.ejca.2016.03.003
32. Gong HY, He JG, Li BS. Meta-analysis of the association between selenium and gastric cancer risk. *Oncotarget.* 2016; 7(13): 15600-15605. doi:10.18632/oncotarget.7205
33. Hsueh Y-M, Lin Y-C, Huang Y-L, Shiue H-S, Pu Y-S, Huang C-Y et al. Effect of plasma selenium, red blood cell cadmium, total urinary arsenic levels, and eGFR on renal cell carcinoma. *The Science of the total environment.* 2021; 750: 141547. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141547>
34. Rogoza-Janiszewska E, Malinska K, Baszuk P, Marciniak W, Derkacz R, Lener M et al. Serum Selenium Level and 10-Year Survival after Melanoma. *Biomedicines.* 2021; 9(8). doi:<https://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9080991>
35. Stratton MS, Algotar AM, Ranger-Moore J, Stratton SP, Slate EH, Hsu CH et al. Oral selenium supplementation has no effect on prostate-specific antigen velocity in men undergoing active surveillance for localized prostate cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010; 3(8): 1035-1043. doi:10.1158/1940-6207.capr-09-0143

36. Kenfield SA, Van Blarigan EL, DuPre N, Stampfer MJ, E LG, Chan JM. Selenium supplementation and prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(1): 360. doi:10.1093/jnci/dju360
37. Thederan I, Chandrasekar T, Tennstedt P, Knipper S, Kuehl L, Tilki D et al. Circulating Vitamin D and Selenium Levels and Outcome in Prostate Cancer Patients: Lessons from the MARTINI-Lifestyle Cohort. *European urology focus.* 2021; 7(5): 973-979. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2020.12.005>
38. 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. *Eur J Pharmacol.* 2015; 764: 63-69. doi:10.1016/j.ejphar.2015.06.046
39. Lubinski J, Marciniak W, Muszynska M, Huzarski T, Gronwald J, Cybulski C et al. Serum selenium levels predict survival after breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 167(2): 591-598. doi:10.1007/s10549-017-4525-9
40. Szwiec M, Marciniak W, Derkacz R, Huzarski T, Gronwald J, Cybulski C et al. Serum Selenium Level Predicts 10-Year Survival after Breast Cancer. *Nutrients.* 2021; 13(3). doi:<https://dx.doi.org/10.3390/nu13030953>
41. Demircan K, Bengtsson Y, Sun Q, Brange A, Vallon-Christersson J, Rijntjes E et al. Serum selenium, selenoprotein P and glutathione peroxidase 3 as predictors of mortality and recurrence following breast cancer diagnosis: A multicentre cohort study. *Redox biology.* 2021; 47: 102145. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2021.102145>
42. Lubiński J, Marciniak W, Muszynska M, Jaworowska E, Sulikowski M, Jakubowska A et al. Serum selenium levels and the risk of progression of laryngeal cancer. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0184873.
43. Pietrzak S, Wojcik J, Scott RJ, Kashyap A, Grodzki T, Baszuk P et al. Influence of the selenium level on overall survival in lung cancer. *J Trace Elem Med Biol.* 2019; 56: 46-51. doi:10.1016/j.jtemb.2019.07.010
44. Dennert G, Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (3): Cd005037. doi:10.1002/14651858.CD005037.pub2
45. Weijl NI, Elsendoorn TJ, Lentjes EG, Hopman GD, Wipkink-Bakker A, Zwinderman AH 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. *Eur J Cancer*. 2004; 40(11): 1713-1723. doi:10.1016/j.ejca.2004.02.029
46. 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*. 2006; 110(1): 19-32.
 47. Asfour IA, El-Tehewi MM, Ahmed MH, Abdel-Sattar MA, Moustafa NN, Hegab HM et al. High-dose sodium selenite can induce apoptosis of lymphoma cells in adult patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Trace Elem Res*. 2009; 127(3): 200-210. doi:10.1007/s12011-008-8240-6
 48. Asfour IA, Fayek M, Raouf S, Soliman M, Hegab HM, El-Desoky H 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. *Biol Trace Elem Res*. 2007; 120(1-3): 1-10. doi:10.1007/s12011-007-0029-5
 49. Sieja K, Talerczyk M. Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2004; 93(2): 320-327. doi:10.1016/j.ygyno.2003.12.013
 50. Muecke R, Micke O, Schomburg L, Glatzel M, Reichl B, Kisters K 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. doi:10.1177/1534735414541963
 51. Muecke R, Schomburg L, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Baaske D, Reichl B et al. Multicenter, Phase 3 Trial Comparing Selenium Supplementation With Observation in Gynecologic Radiation Oncology. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2010b; 78(3): 828-835. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.013>
 52. Buntzel J, Riesenbeck D, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Riedel T, Mucke R 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 Res*. 2010; 30(5): 1829-1832.
 53. Vieira ML, Fonseca FL, Costa LG, Beltrame RL, Chaves CM, Cartum J et al. Supplementation with selenium can influence nausea, fatigue, physical, renal,

- and liver function of children and adolescents with cancer. *J Med Food*. 2015; 18(1): 109-117. doi:10.1089/jmf.2014.0030
54. Lee S. Mineral derivatives in alleviating oral mucositis during cancer therapy: a systematic review. *PeerJ*. 2015; 3: e765. doi:10.7717/peerj.765
 55. Mix M, Ramnath N, Gomez J, de Groot C, Rajan S, Dibaj S et al. Effects of selenomethionine on acute toxicities from concurrent chemoradiation for inoperable stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2015a; 6(5): 156-165. doi:10.5306/wjco.v6.i5.156
 56. Mix M, Singh AK, Tills M, Dibaj S, Groman A, Jaggernauth W 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 J Clin Oncol*. 2015b; 6(5): 166-173. doi:10.5306/wjco.v6.i5.166
 57. 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.
 58. Han HW, Yang EJ, Lee SM. Sodium Selenite Alleviates Breast Cancer-Related Lymphedema Independent of Antioxidant Defense System. *Nutrients*. 2019; 11(5). doi:10.3390/nu11051021
 59. Mannle H, Momm F, Munstedt K. Vitamin D and selenium blood levels and acute skin toxicity during radiotherapy for breast cancer. *Complementary therapies in medicine*. 2020; 49: 102291. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102291>
 60. Pfister C, Dawczynski H, Schingale F-J. Selenium Deficiency in Lymphedema and Lipedema-A Retrospective Cross-Sectional Study from a Specialized Clinic. *Nutrients*. 2020; 12(5). doi:<https://dx.doi.org/10.3390/nu12051211>
 61. Laali E, Manifar S, Kazemian A, Jahangard-Rafsanjani Z, Gholami K. Effect of Selenium on Incidence and Severity of Mucositis during Radiotherapy in Patients with Head and Neck Cancer. *Oral health & preventive dentistry*. 2020; 18(1): 765-771. doi:<https://dx.doi.org/10.3290/j.ohpd.a45080>
 62. Ohkoshi A, Ishii R, Wakamori S, Nakayama Y, Yoshida T, Higashi K et al. Serum selenium predicts achievement of full-dose cisplatin in concurrent chemoradiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell

- carcinoma: A prospective, observational study. *Oral oncology*. 2021; 121: 105475. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105475>
63. Federico A, Iodice P, Federico P, Del Rio A, Mellone MC, Catalano G et al. Effects of selenium and zinc supplementation on nutritional status in patients with cancer of digestive tract. *Eur J Clin Nutr*. 2001; 55(4): 293-297. doi:10.1038/sj.ejcn.1601157
 64. 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.
 65. 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.
 66. 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*. 2019; 21(3): 541-549. doi:10.1111/dom.13549
 67. Hashemi SM, Mashhadi M, Moghaddam AA, Yousefi J, Mofrad AD, Sadeghi M 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*. 2017; 38(2): 169.
 68. Egnell M, Fassier P, Lécuyer L, Gonzalez R, Zelek L, Vasson M-P et al. Antioxidant intake from diet and supplements and risk of digestive cancers in middle-aged adults: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *British Journal of Nutrition*. 2017; 118(7): 541-549.
 69. Allen NE, Travis RC, Appleby PN, Albanes D, Barnett MJ, Black A et al. Selenium and Prostate Cancer: Analysis of Individual Participant Data From Fifteen Prospective Studies. *J Natl Cancer Inst*. 2016; 108(11). doi:10.1093/jnci/djw153
 70. Outzen M, Tjønneland A, Larsen EH, Friis S, Larsen SB, Christensen J et al. Selenium status and risk of prostate cancer in a Danish population. *Br J Nutr*. 2016; 115(9): 1669-1677. doi:10.1017/s0007114516000726
 71. 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 Res*. 2015; 35(9): 4983-4996.

72. Terry PD, Qin B, Camacho F, Moorman PG, Alberg AJ, Barnholtz-Sloan JS et al. Supplemental Selenium May Decrease Ovarian Cancer Risk in African-American Women. *J Nutr.* 2017; 147(4): 621-627. doi:10.3945/jn.116.243279
73. Hashemian M, Murphy G, Etemadi A, Poustchi H, Brockman JD, Kamangar F et al. Toenail mineral concentration and risk of esophageal squamous cell carcinoma, results from the Golestan Cohort Study. *Cancer Med.* 2017; 6(12): 3052-3059.
74. Peeri NC, Creed JH, Anic GM, Thompson RC, Olson JJ, LaRocca RV et al. Toenail selenium, genetic variation in selenoenzymes and risk and outcome in glioma. *Cancer Epidemiol.* 2018; 55: 45-51. doi:10.1016/j.canep.2018.05.002
75. Hu YJ, Chen Y, Zhang YQ, Zhou MZ, Song XM, Zhang BZ et al. The protective role of selenium on the toxicity of cisplatin-contained chemotherapy regimen in cancer patients. *Biol Trace Elem Res.* 1997; 56(3): 331-341. doi:10.1007/bf02785304

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.