

## Faktenblatt: Selen

August 2023

### 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). 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 Selenspiegeln im Serum zwischen 100 und 130 µg/l.

### 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  $\geq 140$  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 Ankurbeln 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 Selens 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 betrug 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  $\sim 50\%$  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 Tumorgöße. Eine Bewertung des Se-Status zum Zeitpunkt der Brustkrebsdiagnose identifiziert Patientinnen mit einem außergewöhnlich 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 ( $>66,8 \mu\text{g/L}$ ) und 28,6% (95% CI 19% bis 42%) für Personen in der niedrigsten Quartile ( $<50,0 \mu\text{g/L}$ ) (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 ( $<57 \mu\text{g/l}$ ) 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**

### **Diarrhoe**

Eine randomisierte, radioonkologische Studie bei 81 Patientinnen mit Endometrium- und Zervixkarzinomen und einem prätherapeutischem Selenmangel (Selen im Vollblut  $<85 \mu\text{g/l}$ ) stieg in der Gruppe, welche täglich  $500\mu\text{g}$  Selen als Natriumselenit erhalten hatte, der mittlere Selenspiegel signifikant an. Mit diesem angestiegenen mittleren Selenspiegel im Vollblut von  $93,2\mu\text{g/l}$  trat die Diarrhoe CTC Grad 1- 3 (12/ 39 Patientinnen) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit  $67,0\mu\text{g/l}$  (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, 2010).

## **Hämato- und Nephrotoxizität**

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 Selen-Gruppe zeigte jeweils bessere Therapieerträglichkeit (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).

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).

## **Leukopenie und Anämie**

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 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).

## **Lymphödeme**

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 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% (Selen-Gruppe) 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).

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 Lymphödem, Lipödem und Lipo-Lymphödem lag ein Selenmangel bei 47,5% der Studienpopulation vor. Adipositas war ein Risikofaktor für Selenmangel bei Lymphödem (OR 2,19; 95% CI 1,49-3,21) (Pfister, 2020).

## **Mukositis**

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).

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).

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).

### **Weitere Nebenwirkungen**

Eine 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 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 prospektive Beobachtungsstudie wurde an 60 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Hals-Region durchgeführt, die dreiwöchentlich eine Chemoradiotherapie mit hochdosiertem Cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup>) erhielten. Siebenundzwanzig Patienten erreichten die volle Cisplatin-Dosis (300 mg/m<sup>2</sup>), 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 Cisplatindosis hatten (Ohkoshi, 2021)

### **Interaktionen**

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

### **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.

In der monozentrischen dänischen PRECISE Studie wurde randomisiert, doppelblind placebokontrolliert in 4 Armen bei 491 Freiwilligen einer Population mit eher niedrigen Selenpiegeln 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 Selenpiegel.

Das Fazit lautet: Wer ausreichend mit Selen versorgt ist, benötigt keine diesbezügliche Supplementation. Hingegen sollte ein Selenmangel im Serum mit Werten <80µg/l bis zu einem Wert von ca. 100 bis 150µg/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 100-130µg/l bzw. im Vollblut von 130-155µg/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

	Höhere im Vergleich zu niedrigen Selenspiegeln im Blut	Gezielte Selengabe zum Erreichen eines Effektes
<b>Positiver Effekt hinsichtlich lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben</b>	<input type="checkbox"/> Mammakarzinom (Lubinski, 2018) <input type="checkbox"/> Larynxkarzinom (Lubiński, 2018) <input type="checkbox"/> Lungenkarzinom Stadium I (Pietrzak, 2019) <input type="checkbox"/> Malignes Melanom (Rogoza-Janiszewska, 2021)	<input type="checkbox"/> NHL (Asfour, 2006; Asfour, 2009; Asfour, 2007)
<b>Kein oder negativer Effekt hinsichtlich Gesamtüberleben</b>	<input type="checkbox"/> Prostatakarzinom (Theдерan, 2021)	<input type="checkbox"/> Prostatakarzinom bei einer Einnahme von 800 µg/Tag (Stratton, 2010) <input type="checkbox"/> Prostatakarzinom bei täglicher Einnahme von ≥140 µg/Tag (Kenfield, 2015)
<b>Positiver Effekt supportiv</b>	<input type="checkbox"/> HNO-Tumoren (Ohkoshi, 2021)	<input type="checkbox"/> Radiogene Diarrhoe (Muecke, 2014; Muecke, 2010) <input type="checkbox"/> Radiogene orale Mukositis (Buntzel, 2010) (Natriumselenit) <input type="checkbox"/> Hämato-, Nephro- und Ototoxizität durch Chemotherapie (Hu, 1997; Weijl, 2004) <input type="checkbox"/> Mukositis durch Chemo- und Radiotherapie (Lee, 2015) <input type="checkbox"/> Leukopenie und Anämie durch RCT bei NSCLC Stadium III (Mix, 2015a) <input type="checkbox"/> Lymphödem (Dennert, 2006; Han, 2019; Pfister, 2020)
<b>Kein Effekt supportiv</b>		<input type="checkbox"/> Radiogene orale Mukositis (Mix, 2015b) (Selenomethionin) <input type="checkbox"/> Radiogene Dermatitis (Mannle, 2020) <input type="checkbox"/> Radiogene orale Mukositis (Laali, 2020) (Selenhefe)

## Literatur

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. Gudkov AV. Converting p53 from a killer into a healer. *Nat Med.* 2002; 8(11): 1196-1198.
11. Han HW, Yang EJ, Lee SM. Sodium Selenite Alleviates Breast Cancer-Related Lymphedema Independent of Antioxidant Defense System. *Nutrients.* 2019; 11(5).
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Lee S. Mineral derivatives in alleviating oral mucositis during cancer therapy: a systematic review. *PeerJ.* 2015; 3: e765.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.

21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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*. 2010; 78(3): 828-835.
26. 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.
27. 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.
28. 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).
29. 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.

30. 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).
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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).
35. 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.
36. 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.
37. 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.

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.