



onkopedia



onkopedia leitlinien

# Selen - Einsatz während der Tumorthherapie

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

---



## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.

Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0  
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>3</b>
2.1 Beschreibung .....	3
2.2 Terminologie .....	3
2.3 Zusammensetzung .....	3
2.4 Anwendung .....	3
2.5 Geschichte .....	4
2.6 Indikationen .....	4
2.7 Wirkmechanismen .....	4
2.8 Verbreitung .....	5
2.9 Zulassung .....	5
2.10 Kosten .....	5
<b>3 Wirksamkeit</b> .....	<b>5</b>
3.1 Tumorthherapie und Senkung des Rezidivrisikos .....	5
3.1.1 Übersichtsarbeiten .....	6
3.1.2 Klinische Studien .....	6
3.1.3 Beobachtungsstudien und Fallserien .....	6
3.2 Minderung von Therapienebenwirkungen .....	6
3.2.1 Übersichtsarbeiten .....	6
3.2.2 Klinische Studien .....	7
3.2.3 Beobachtungsstudien und Fallserien .....	8
<b>4 Sicherheit</b> .....	<b>8</b>
4.1 Nebenwirkungen .....	8
4.2 Kontraindikationen .....	10
4.3 Interaktionen .....	10
4.4 Warnung .....	10
<b>5 Literatur</b> .....	<b>10</b>
<b>10 Anschriften der Experten</b> .....	<b>13</b>
<b>11 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten</b> .....	<b>13</b>
<b>12 Mitwirkung</b> .....	<b>13</b>

Die Kapitel zu komplementären und alternativen Therapieverfahren wurden auf der Grundlage von Übersetzungen der evidenzbasierten Zusammenfassungen (CAM Summaries) des europäischen Projektes [CAM Cancer](#) erstellt. Diese sind strukturierte Übersichtsarbeiten, in denen Daten zu Grundlagen und Anwendung komplementärmedizinischer Verfahren in Form von kurzen Monographien aufbereitet wurden.

## **Selen - Einsatz während der Tumortherapie**

Stand: August 2015

Autoren: CAM-Cancer Consortium, Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie - KOKON

Gabriele Dennert (Englische Originalversion: CAM-Cancer Consortium. Selenium – during cancer treatment [online document]. <http://www.cam-cancer.org/CAM-Summaries/Dietary-approaches/Selenium-during-cancer-treatment> - October 20, 2013).

Übersetzung und Ergänzungen durch KOKON - Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie

### **1 Zusammenfassung**

Das Spurenelement Selen ist ein essentieller Nahrungsbestandteil für den menschlichen Organismus und in verschiedenen Nahrungsmitteln enthalten. Es findet sowohl in anorganischer (z.B. Natriumselenit oder -selenat) als auch organischer Form (z.B. Selenomethionin) in zahlreichen selenhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln oder Präparaten für medizinische oder gesundheitsfördernde Zwecke Verwendung. Diese enthalten entweder nur Selen (Monopräparate) oder Selen in Kombination mit weiteren Spurenelementen sowie Vitaminen.

Die Selensupplementation wird zur Behandlung maligner Tumorkrankheiten sowie zur Prävention und Behandlung der unerwünschten Wirkungen von Tumortherapien propagiert.

Die Rolle von Selen in der Tumortherapie und der Behandlung oder Prävention von therapiebedingten Nebenwirkungen ist unklar. Eine Studie stellte bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom unter einem CHOP-28-Therapieschema plus Selen eine höhere Remissionsrate fest, ob sich diese Beobachtung aber verallgemeinern lässt, ist ungewiss. Eine weitere randomisierte klinische Studie ergab für Selenhefe keinen Vorteil bezüglich des progressionsfreien 5-Jahres-Überlebens bei Patienten mit reseziertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium I.

Auch wenn verschiedene Gesundheitsprobleme mit Selenmangel in Verbindung gebracht werden, ist Selen in hohen Dosen toxisch und kann unerwünschte Wirkungen haben, wenn es über längere Zeit in Dosierungen verwendet wird, die über der mit der normalen Ernährung aufgenommenen Dosis liegen. Die Langzeitsupplementation hat Symptome einer chronischen Überexposition verursacht und wurde mit einem vermehrten Risiko für Typ-2-Diabetes in Verbindung gebracht.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Beschreibung

Das Spurenelement Selen (Se) ist ernährungsphysiologisch unverzichtbar für die Gesundheit des Menschen. Es ist in verschiedenen Nahrungsmitteln enthalten – in Getreide, Hülsenfrüchten, Fleisch und Fisch. Auch wenn ein Selenmangel mit verschiedenen Gesundheitsstörungen in Verbindung gebracht wird, ist zu bedenken, dass Selen in hohen Dosen toxisch ist. Selen kommt in der Natur in unterschiedlichen anorganischen Formen (z.B. Selenit, Selenat, Selenid) vor und tritt auch in organischen Verbindungen auf (z.B. Selenomethionin, Selenocystein) [1].

Einzelheiten zu Selen in der menschlichen Ernährung siehe CAM Summary '[Selen in der Tumorprävention](#)'.

### 2.2 Terminologie

-

### 2.3 Zusammensetzung

Zur Behandlung von Selenmangel zugelassene Präparate enthalten Natriumselenit und sind flüssig als Lösung zur oralen oder intravenösen Verabreichung erhältlich. Darüber hinaus werden zahlreiche selenhaltige Nahrungsergänzungsmittel für medizinische oder gesundheitsfördernde Zwecke vermarktet. Sie enthalten entweder nur Selen (in anorganischer oder organischer Form) oder Selen in Kombination mit weiteren Spurenelementen sowie Vitaminen. Die Fermentation von Hefe in einem Medium mit einem hohen Anteil an anorganischem Selen ergibt Selenhefe, die 80–90% organisches Selen enthält, wie Selenomethionin, Se-Methylselenocystein und  $\gamma$ -Glutamyl-Se-Methylselenocystein [2].

### 2.4 Anwendung

Selensupplemente werden in Form von Tabletten, Kapseln, und Lösungen zur oralen Verabreichung vertrieben. Selen-Monopräparate enthalten in der Regel 50–300  $\mu\text{g}$  Selen pro Einzeldosis, die Kombipräparate meist 30–50 $\mu\text{g}$ .

Die Bioverfügbarkeit des aufgenommenen organischen und anorganischen Selen – in Abhängigkeit von Resorption, Verstoffwechslung und Ausscheidung – wird mit 50–90% angegeben, je nach Form des Selen und Art der Zubereitung

Selen als Nahrungsergänzung wird häufig in Dosierungen von 50–200  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  eingenommen. Die empfohlene Tagesdosis (RDA) beträgt für Erwachsene 55  $\mu\text{g}$  und reicht aus, um den Se-Plasmaspiegel auf 1–1,2  $\mu\text{M}$  zu erhöhen und die Glutathionperoxidase maximal anzuheben; die Obergrenze liegt bei 400  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  [3]. Zur Prävention und Behandlung von Nebenwirkungen einer Chemo- oder Strahlentherapie wurden sogar noch höhere Dosen empfohlen [4].

Fakih (2008) ging der Frage nach, ob die Selensupplementierung eine Steigerung der Irinotecan-Dosis über die verträgliche Maximaldosis (125 mg/m<sup>2</sup> bei wöchentlicher Applikation) hinaus erlaubte [5]. Der primäre dosislimitierende Effekt von Irinotecan ist Diarrhoe. Diese Phase-1-Dosiseskalationsstudie zeigte, dass Selenomethionin (2.200 µg/Tag) keine sichere Dosiseskalation von Irinotecan erlaubte: bei 3 von 4 auswertbaren Studienteilnehmern kam es unter den erhöhten Dosen zu dosislimitierender Diarrhoe.

## 2.5 Geschichte

Das chemische Element Selen wurde 1817 von dem schwedischen Chemiker Jöns Jakob Berzelius entdeckt. In den 1930er Jahren wurden die toxischen Eigenschaften von Selen an Rindern erkannt und 1957 wurde Selen als essentielles Spurenelement für Säugetiere identifiziert.

Das Element Selen wurde 1817 von dem schwedischen Chemiker Jöns Jakob Berzelius entdeckt. In den 1930er Jahren wurden die toxischen Eigenschaften von Selen an Rindern erkannt und 1957 wurde Selen als für Säugetiere essentieller Nährstoff identifiziert.

## 2.6 Indikationen

Die Nahrungsergänzung mit Selen bei Tumorpatienten wird mit unterschiedlichen Zielsetzung empfohlen:

- Steigerung der Wirksamkeit konventioneller Radio- und Chemotherapien im Rahmen der Tumorbehandlung
- Prävention von Rezidiven oder Metastasen nach kompletter Remission
- Prävention und Behandlung der unerwünschten Wirkungen konventioneller Tumortherapien

## 2.7 Wirkmechanismen

Selen wird im menschlichen Organismus nach intestinaler Resorption an Selenproteine gebunden und entweder spezifisch in katalytisch aktive Selenenzyme oder unspezifisch in Gewebeproteine eingebaut [6].

Bislang wurden über 25 selenhaltige Enzyme identifiziert. Es werden mindestens zwei funktionelle Gruppen von Selenproteinen unterschieden. Die erste ist an Redoxprozessen im Gewebe beteiligt (Glutathionperoxidasen, Thioredoxinreduktasen), die zweite am Schilddrüsenhormonstoffwechsel (Jodthyronin-Dejodasen). Darüber hinaus werden verschiedene Selenproteine mit verschiedenen Gesundheitsproblemen in Verbindung gebracht [7].

Selen werden antioxidative Eigenschaften zugeschrieben. Darunter versteht man Substanzen, die in der Lage sind, die Menge der instabilen und reaktiven Moleküle (freie Radikale bzw. reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS)) im Gewebe zu senken und somit das Gewebe vor ROS-induzierten Schäden zu schützen, das

wiederum mit Entstehung von Tumorerkrankungen Auftreten von Nebenwirkungen konventioneller Tumortherapien in Verbindung gebracht wird [8].

## 2.8 Verbreitung

Es gibt eingeschränkt repräsentative Daten zur Verwendung von Selenpräparate bei Tumorpatienten. Erhebungen aus Deutschland zufolge verwenden 4–10% der Krebskranken Selensupplemente [9, 10, 11]. Eine systematische Übersicht über internationale Studien zum Einsatz von komplementärmedizinischen und alternative Heilmethoden bei Patienten mit Prostatakarzinom fand insgesamt 11 Studien, die den Einsatz von Selenpräparaten mit 4–27% bezifferten [12].

## 2.9 Zulassung

Selen ist zwar nicht in allen, aber in den meisten Applikationsformen innerhalb der EU für den Einsatz bei Menschen frei erhältlich (Selenhefe ist es beispielsweise nicht, kann aber per Internet bezogen werden). Die zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung von Selenmangel sind in den meisten europäischen Ländern innerhalb und außerhalb der EU rezeptfrei erhältlich, ein Rezept ist lediglich in Dänemark und Deutschland erforderlich (in Deutschland nur für Präparate mit mehr als 50 µg Selen) [13].

## 2.10 Kosten

Die Kosten für 100 µg anorganisches Selen betragen bei Internetapotheken etwa 0,50 € (0,15–1,60 €), das entspricht etwa 15 € pro Monat.

Die Ausgaben für verschreibungspflichtige Präparate sind höher als für die rezeptfreien Nahrungsergänzungsmittel, dafür sind sie in einigen Ländern erstattungsfähig, sofern die Diagnose Selenmangel vorliegt.

## 3 Wirksamkeit

### 3.1 Tumortherapie und Senkung des Rezidivrisikos

Asfour et al. (2007) untersuchten die Verwendung von Natriumselenit in hohen Dosen zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms [14]. Insgesamt 50 Teilnehmer mit aggressivem Lymphom wurden in eine Behandlungsgruppe mit CHOP-28 plus Selen sowie eine Kontrollgruppe mit CHOP-28 alleine (CHOP: Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin; Therapiezyklus: 28 Tage) randomisiert. Natriumselenit (200 µg/kg/Tag = ca. 14 mg/Tag bei einem Erwachsenen von 70 kg) wurde an jedem Tag des ersten Chemotherapiezyklus oral verabreicht. In der Selengruppe erreichten mehr Patienten komplette Remission als in der Kontrollgruppe (60% vs. 40%). Die Gesamtüberlebensrate nach zwei Jahren betrug 72% in der Kontrollgruppe und 80% in der Selengruppe (Unterschied statistisch nicht signifikant). Diese Ergebnisse lassen sich allerdings nur eingeschränkt auf andere Patienten übertragen, da der Bericht keine Informationen über den histologischen Lymphomtyp und die Verteilung der Risikofaktoren (z.B. *International Prognostic*

*Index*) zwischen den beiden Gruppen enthält. Beide Parameter sind gute Prädiktoren für das Ansprechen auf eine Chemotherapie nach dem CHOP-Schema. Zu erwähnen wäre zudem auch, dass CHOP-28 in einkommensstarken Ländern nicht dem Therapiestandard für ein aggressives Lymphom entspricht.

Von Karp et al. (2010) stammt eine Placebo-kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie zur Prävention eines zweiten Primärtumors (ZPT) nach Resektion eines nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I [15]. Die Verumgruppe wurde mit 200 µg Selenhefe täglich behandelt. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, nachdem eine Analyse der vorläufigen Ergebnisse von 1.522 Patienten hinsichtlich der Inzidenz eines ZPT und des progressionsfreien 5-Jahresüberlebens keinen Vorteil von Selen im Vergleich zu Placebo ergab. Nach 5 Jahren war es bei 28% in der Selengruppe und 22% in der Placebogruppe zu einer Progression gekommen.

Zusammengefasst ist also festzuhalten, dass keine ausreichend Evidenz vorliegt, um die Verwendung von Selen in der Behandlung von Tumorerkrankungen oder der Prävention von Rezidiven zu befürworten.

### **3.1.1 Übersichtsarbeiten**

-

### **3.1.2 Klinische Studien**

-

### **3.1.3 Beobachtungsstudien und Fallserien**

-

## **3.2 Minderung von Therapienebenwirkungen**

### **3.2.1 Übersichtsarbeiten**

In einer Cochrane-Übersicht wurde die Verwendung von Selen als Monosupplement zur Vermeidung oder Linderung der Nebenwirkungen konventioneller Tumorthérapien bewertet [16].

Gefunden wurden zwei randomisierte klinische Studien, in welchen Natriumsele-nit nach Tumorchirurgie zur Behandlung von Lymphödemen und zur Vermeidung eines Erysipels an den betroffenen Gliedmaßen verwendet wurde [17, 18]. Beide Studien wurden als Studien mit hohem Bias-Risiko eingestuft und die Autoren der Übersicht kamen zu dem Schluss, dass nicht klar sei, ob die berichtete Verringerung der Häufigkeit von postoperativem Lymphödem oder Erysipel in der Selengruppe klinisch relevant ist. Auch die Übertragbarkeit auf andere Krebspatienten wurde als fraglich beurteilt.



### 3.2.2 Klinische Studien

In zwei randomisierten Studien wurde die Wirksamkeit von Natriumselenit zur Behandlung des Selenmangels bei Krebspatienten unter Strahlentherapie untersucht. Alle Studienteilnehmer hatten einen subklinischen Selenmangel (d.h. Selenspiegel im Vollblut unter 85 µg/l) und erhielten die Strahlentherapie wegen gynäkologischer Malignome (n = 81) [19] oder Karzinomen im Kopf- und Halsbereich (n = 39) mit oder ohne gleichzeitiger Selensupplementierung [20, 21]. Beide Studien berichteten als sekundäre Outcome-Parameter auch Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Strahlentherapie. Eine gepoolte Analyse beider Studien ergab, dass die Selenspiegel im Blut durch Selensupplementierung normalisiert wurden [22]. Bezüglich der sekundären Zielparameter stellte die gynäkologische Studie in der Selengruppe ein insgesamt verringertes Risiko für Diarrhoe fest (Grad 2 oder höher nach den Toxizitätskriterien des National Cancer Institute (*Common Toxicity Criteria, version 2*)). Hinsichtlich der Überlebensraten waren keine Unterschiede zu beobachten. Während die Häufigkeit von Stomatitiden in der Selengruppe höher war (36,4% vs. 23,5% in der behandelten im Vergleich zur nicht behandelten Gruppe), klagten die Teilnehmer, die Selen erhielten, seltener über ein beeinträchtigtes Geschmackempfinden (22,7% vs. 47,1%) und Dysphagie (22,7% vs. 35,3%). Die Häufigkeit der Xerostomie war in beiden Gruppen vergleichbar (22,7% vs. 23,5%). Keiner dieser Unterschiede war statistisch signifikant.

Hu et al. (1997) bestimmten Biomarker für die Toxizität von Cisplatin anhand einer randomisierten Crossover-Studie mit 41 Patienten [23]. In der Behandlungsgruppe erhielten die Patienten über acht Tage täglich oral 4.000 µg Selen-Kappa-Carrageen (eine organische Selenverbindung, Carrageen ist ein Polysaccharid). Die Untersucher berichteten eine höhere Leukozytenzahl am Tag 14 nach der Chemotherapie und geringere Spiegel der Biomarker für Cisplatin-toxizität im Urin bei der Gabe von Selen, und diskutierten eine Reduktion der Hämato- und Nephrotoxizität. Bei der Erythrozyten- und Thrombozytenzahl zeigten sich keine Unterschiede, während der Chemotherapiezyklen mit Selengabe wurden jedoch weniger Bluttransfusionen und G-CSF (ein Wachstumsfaktor für Leukozyten) verabreicht. Die Ergebnisse dieser Studie sind zwar interessant, doch ist ihre klinische Relevanz strittig. So wurden bei den Leukozytenzahlen Mittelwerte bei gleichzeitiger Gabe von G-CSF verglichen. G-CSF kann zu extrem hohen Leukozytenzahlen führen und Mittelwertvergleiche werden leicht durch Extremwerte gefährdet. Unterschiede bei den Biomarkern im Urin wurden 24 und 48 Stunden nach Applikation von Cisplatin, nicht aber 72 Stunden danach gefunden, zudem wurden die Biomarker im Blut und die Referenzbereiche des Labors nicht angegeben. Die Nephrotoxizität von Cisplatin hat eine akute Phase (die nach 2 oder 3 Tagen einsetzt) und eine verzögerte Phase (2 Wochen nach der Applikation), daher erscheint es fraglich, ob die untersuchten Biomarker das Auftreten dieser unerwünschten Wirkung adäquat wiedergibt.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass bezüglich der Supplementierung mit Selen eine Studie bei Frauen mit Strahlentherapie der Beckenregion einen klinischen Vorteil (weniger ausgeprägte Diarrhoe) berichtete. Weder die weiteren

klinischen Studien noch eine systematische Übersichtsarbeit unterstützen die regelmäßige Verwendung von Selen supplementen während einer Tumorthherapie.

In einer weiteren Studie ging Fakhri (2008) der Frage nach, ob die Selen supplementierung eine Steigerung der Irinotecan-Dosis über die verträgliche Maximaldosis (125 mg/m<sup>2</sup> bei wöchentlicher Applikation) hinaus erlaubte [5]. Der primäre dosislimitierende Effekt von Irinotecan ist Diarrhoe. Diese Phase-1-Dosis eskalationsstudie zeigte, dass Selenomethionin (2.200 µg/Tag) keine sichere Dosis eskalation von Irinotecan erlaubte: bei 3 von 4 auswertbaren Studienteilnehmern kam es unter den erhöhten Dosen zu dosislimitierender Diarrhoe [6].

### 3.2.3 Beobachtungsstudien und Fallserien

-

## 4 Sicherheit

### 4.1 Nebenwirkungen

Erste Zeichen der Selen toxizität (knoblauchartiger Atemgeruch, Haar- und Nagelveränderungen, Magenbeschwerden) wurden bei Teilnehmern einer klinischen Studie beobachtet, die täglich 1.600 µg oder 3.200 µg Selenhefe über bis zu 24 Monate erhielten [24]. In der SELECT-Studie zur Prävention von Tumorerkrankungen mit Selen und Vitamin E (*Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial*) [25], in der täglich 200 µg Selenomethionin über 7-12 Jahre verwendet wurde, lag die Häufigkeit von Alopezie (Gesamtinzidenz 3% der Teilnehmer) und leichter Dermatitis (7% der Teilnehmer) höher als in der Placebogruppe (Steigerung des relativen Risikos jeweils +28% und +17%). Keine der Studien berichtete schwerwiegendere Nebenwirkungen oder Anzeichen einer chronischen Toxizität.

Fälle chronischer Selenvergiftung (Selenose) wurden in selenreichen Landgegenden Nordamerikas und Chinas beobachtet, aber auch der Einnahme handelsüblichen Selenpräparaten zugeschrieben [26]. Die Symptome der Selenose sind Haarausfall, Nagelverdickung, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Parästhesien und Lähmungserscheinungen. Der Wissenschaftliche Ausschuss „Lebensmittel“ der EU hält einen oberen Grenzwert (für Erwachsene) von 300 µg/Tag (einschließlich Nahrungsmittelergänzung) für akzeptabel, um eine Selenose zu vermeiden [27]. In den USA hat das für Nahrungsmittel und Ernährung zuständige *Food and Nutrition Board* des *Institute of Medicine* die Obergrenze für die tägliche Selenzufuhr auf 400 µg/Tag festgelegt [11].

Es gibt allerdings Bedenken, dass die langfristige Einnahme von Selen das Risiko für Typ-2-Diabetes mellitus in mit Selen gesättigten Populationen erhöhen kann. Das relative Risiko betrug bei männlichen Selenanwendern in der SELECT-Studie 1,07 (95% Konfidenzintervall (CI) 0,94-1,22) im Vergleich zu Placebo - das bedeutete, dass pro 1.000 Selenanwendern jährlich sechs zusätzliche Diabetesfälle hinzukamen (Diabetesrisiko +7% in der Selen Gruppe im Vergleich zu Placebo) [25]. In der NPCT-Studie (*Nutritional Prevention of Cancer Trial*) lag das Risiko,

Diabetes mellitus zu entwickeln, in der Selengruppe bei 1,55 (95% CI: 1,03-2,33), das entsprach vier zusätzlichen Diabetesfällen pro 1.000 Selenanwendern jährlich (Diabetesrisiko +55% in der Selengruppe) [28].

Eine letale oder nichtletale akute Vergiftung in Zusammenhang mit der Verwendung von Selen als komplementärmedizinische Maßnahme wurde in verschiedenen Fällen berichtet [28, 29]. Die letale Selendosis ist beim Menschen zwar nicht genau bekannt, wird aber auf zwischen 0,12 g und 1 g (120-1.000 mg) geschätzt [26]. Die akute Vergiftung kennzeichnet sich durch Erbrechen, knoblauchartigen Atem, Bauchschmerzen, Hypersalivation, Arrhythmie, Hämolyse, Leberzellnekrose, Hirn- und Lungenödem, Koma und Tod [27].

Erste Zeichen der Selentoxizität (knoblauchartiger Atemgeruch, Haar- und Nagelveränderungen, Magenbeschwerden) wurden bei Teilnehmern einer klinischen Studie beobachtet, die über bis zu 24 Monate täglich 1.600 µg oder 3.200 µg Selenhefe erhielten [24]. In der SELECT-Studie zur Krebsprävention mit Selen und Vitamin E (*Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial*) [25] in der täglich 200 µg Selenomethionin über 7-12 Jahre verwendet wurde, lag die Häufigkeit von Alopezie (Gesamtinzidenz 3% der Teilnehmer) und leichter Dermatitis (7% der Teilnehmer) höher als in der Placebogruppe (Steigerung des relativen Risikos jeweils +28% und +17%). Keine der Studien berichtete schwerwiegendere Nebenwirkungen oder Anzeichen einer chronischen Toxizität.

Fälle chronischer Selenvergiftung (Selenose) wurden in selenreichen Landstrichen Nordamerikas und Chinas beobachtet, aber auch handelsüblichen Selensupplementen zugeschrieben [24]. Die Symptome der Selenose sind Haarausfall, Nagelverdickung, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Parästhesien und Lähmungserscheinungen. Der Wissenschaftliche Ausschuss „Lebensmittel“ der EU hält einen oberen Grenzwert (für Erwachsene) von 300 µg/Tag (einschließlich Nahrungsmittelergänzung) für akzeptabel, um eine Selenose zu vermeiden [26]. In den USA hat das für Nahrungsmittel und Ernährung zuständige *Food and Nutrition Board* des *Institute of Medicine* die Verträglichkeitsgrenze für die Selenzufuhr auf 400 µg/Tag festgelegt [3].

Es gibt allerdings Bedenken, dass die langfristige Supplementierung von Selen das Risiko für Typ-2-Diabetes mellitus in mit Selen gesättigten Populationen erhöhen kann. Das relative Risiko betrug bei männlichen Selenanwendern in der SELECT-Studie 1,07 (95% Konfidenzintervall (CI) 0,94-1,22) im Vergleich zu Placebo - das bedeutete, dass pro 1.000 Selenanwendern jährlich sechs zusätzliche Diabetesfälle hinzukamen (Diabetesrisiko +7% in der Selengruppe im Vergleich zu Placebo).[25] In der NPCT-Studie (*Nutritional Prevention of Cancer Trial*) lag das Risiko, Diabetes mellitus zu entwickeln, in der Selengruppe bei 1,55 (95% CI: 1,03-2,33), das bedeutete vier zusätzliche Diabetesfälle pro 1.000 Selenanwendern jährlich (Diabetesrisiko +55% in der Selengruppe) [27].

Eine letale oder nichtletale akute Vergiftung in Zusammenhang mit der Verwendung von Selen als komplementärmedizinische Maßnahme wurde in verschiedenen Fällen berichtet [28, 29]. Die letale Selendosis ist beim Menschen zwar nicht genau bekannt, wird aber auf zwischen 0,12 g und 1 g (120-1.000 mg) geschätzt [26]. Die akute Vergiftung kennzeichnet sich durch Erbrechen, knoblauchartigen

Atem, Bauchschmerzen, Hypersalivation, Herzarrhythmie, Hämolyse, Lebernekrose, Zerebral- und Pulmonalödem, Koma und Tod [30].

## 4.2 Kontraindikationen

Langfristig zu hohe Selenzufuhr (Selenose)

Laut NPCT-Studie kann Selen das Risiko eines Rezidivs von nicht-melanozytärem (hellem) Hautkrebs erhöhen. Daher kann die Selensupplementierung vor allem bei hellhäutigen Menschen problematisch sein [31].

## 4.3 Interaktionen

Vitamin C kann die intestinale Resorption von Selen senken [32].

## 4.4 Warnung

Schwerwiegende Komplikationen wurden infolge Verwechslung der Einheiten Milligramm (mg) und Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) nicht nur durch Verbraucher, sondern auch durch Angehörige der Heilberufe gemeldet. Auch verschiedene Webseiten empfehlen irrtümlicherweise Selen in Milligramm statt Mikrogramm – die Einnahme solcher Mengen muss eine tausendfache Überdosierung zur Folge haben.

Es liegen keine kontrollierten Daten zu den Auswirkungen von Selenzusätzen bei Schwangeren oder stillenden Frauen ohne Selenmangel vor.

## 5 Literatur

1. Rayman MP, Infante HG, Sargent M: Food-chain selenium and human health: spotlight on speciation. *Br J Nutr* 100:238-253, 2008. DOI:10.1017/S0007114508922522
2. Rayman MP. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *Br J Nutr* 92:557-573, 2004. PMID:15522125
3. Summary Report of the Dietary Reference Intakes. The National Academies of Sciences/Engineering/Medicine. <http://iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/~media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRIs/ULs%20for%20Vitamins%20and%20Elements.pdf> , accessed 13 August 2013
4. Biologische Krebsabwehr: Selen. [http://www.biokrebs-heidelberg.de/images/stories/download/Therapie\\_Infos/Selen.pdf](http://www.biokrebs-heidelberg.de/images/stories/download/Therapie_Infos/Selen.pdf) (last access 29/06/2013).
5. Fakhri MG, Pendyala L, Brady W et al.: A Phase I and pharmacokinetic study of selenomethionine in combination with a fixed dose of irinotecan in solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 62: 499-508, 2008. PMID:17989978
6. Reilly C. Selenium in food and health. 2nd Edition. New York: Springer 2006.
7. Rayman MP: Selenium and human health. *Lancet* 379:1256-1268, 2012. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61452-9

8. National Cancer Institute: Antioxidants and Cancer Prevention: Fact Sheet <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/prevention/antioxidants> (last access 29/06/2013).
9. Nagel G, Hoyer H, Katenkamp D: Use of complementary and alternative medicine by patients with breast cancer: observations from a health-care survey. *Support Care Cancer* 12:789-796, 2004. PMID:15338384
10. Bruns F, Glatzel M, Schönekaes K et al.: Complementary and alternative medicine experience in radiation oncology patients: first results of a multi-center approach. *Trace Elements & Electrolytes* 23: 318-326, 2006.
11. Sehoul J, David M, Kaufmann B, Lichtenegger W: Unkonventionelle Methoden in der Krebsmedizin - Postoperative Nutzung durch Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen [Use of alternative treatments by patients after surgery for gynecologic malignancies]. *Geburtsh Frauenheilk* 60:147-154, 2000. DOI:10.1055/s-2000-8038
12. Bishop FL, Rea A, Lewith H et al.: Complementary medicine use by men with prostate cancer: a systematic review of prevalence studies. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 14, 1-13, 2011. DOI:10.1038/pcan.2010.38
13. OTC ingredient tables. <http://www.aesgp.eu/facts-figures/otc-ingredients/> (accessed 29/06/2013).
14. 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. *Biol Trace Elem Res* 120:1-10, 2007. PMID:17916949
15. Karp DD, Lee SJ, ShawWright GL et al. and MDACC Thoracic Chemoprevention Research Group: 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. *J Clin Oncol* 31:4179-4187, 2013. DOI:10.1200/JCO.2013.49.2173
16. Dennert G, Horneber M: Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD005037. DOI: 10.1002/14651858
17. Kasseroller R: Sodium selenite as prophylaxis against erysipelas in secondary lymphedema. *Anticancer Res* 18: 2227-2230, 1998. PMID: 9703790
18. Zimmermann T, Leonhardt H, Kersting S et al.: Reduction of postoperative lymphedema after oral tumor surgery with sodium selenite. *Biol Trace Elem Res* 106:193-203, 2005. PMID:16141467
19. Mücke R, Schomburg L, Glatzel M et al.: German Working Group Trace Elements and Electrolytes in Oncology - AKTE: Multicenter phase 3 trial comparing selenium supplementation with observaton in gynecologic radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:828-835, 2010. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.08.013

20. Buentzel J, Micke O, Glatzel M et al.: Evaluation of the effect of selenium on radiation-induced toxicities in head neck cancer patients (abstract). *J Clin Oncol* 27, 2009 (suppl; abstr e20698); <http://meetinglibrary.asco.org/content/33802-65> (last accessed 29/06/2013)
21. Büntzel J, Riesenbeck D, Glatzel M et al.: Limited effect of selenium substitution in the prevention of radiation-associated toxicities. Results of a randomized study in head and neck cancer patients. *Anticancer Res* 30:1829-1832, 2010. [PMID:20592387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20592387/)
22. Büntzel, J, Micke, O, Kisters et al.: Selenium substitution during radiotherapy of solid tumours – laboratory data from two observation studies in gynaecological and head and neck cancer patients. *Anticancer Res* 30:1783-1786, 2010. [PMID:20592379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20592379/)
23. Hu YJ, Chen Y, Zhang YQ et al.: The protective role of selenium on the toxicity of cisplatin-contained chemotherapy regimen in cancer patients. *Biol Trace Elem Res* 56:331-341, 1997. [PMID:9197929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9197929/)
24. Reid ME, Stratton MS, Lillico AJ et al.: A report of high-dose selenium supplementation: response and toxicities. *J Trace Elem Med Biol* 18:69-74, 2004. [PMID:15487766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15487766/)
25. 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* 2009; 301(1):39-51, 2009. [DOI: 10.1001/jama.2008.864](https://doi.org/10.1001/jama.2008.864)
26. Sutter ME, Thomas JD, Brown J, Morgan B: Selenium toxicity: a case of selenosis caused by a nutritional supplement. *Ann Intern Med* 148:970-971, 2008. [PMID:18559845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18559845/)
27. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R et al.: Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann Intern Med* 147:217-223, 2007. [PMID:17620655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17620655/)
28. Pfeffer H. Schwerwiegender Zwischenfall bei Selen-Medikation. *Hamburger Zahnärzteblatt* 42: 3, 2002.
29. See KA, Lavercombe PS, Dillon J, Ginsberg R: Accidental death from acute selenium poisoning. *Med J Aust* 185:388-389, 2006. [PMID:17014408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17014408/)
30. SCF (Scientific Committee on Food): Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Selenium. 2000. [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80g\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80g_en.pdf) (accessed 01/10/2012).
31. Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW et al.: Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: A summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:630-639, 2002. [PMID:12101110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12101110/)
32. Sandström B: Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr* 85: S181-S185, 2001. [PMID:11509108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11509108/)

## **10 Anschriften der Experten**

### **CAM-Cancer Consortium**

NAFKAM - The National Research Center  
in Complementary and Alternative Medicine  
UiT The Arctic University of Norway  
NO 9037 Tromsø  
[contact@cam-cancer.org](mailto:contact@cam-cancer.org)

### **Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie - KOKON**

Klinik für Innere Medizin 5, Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie  
Universitätsklinik der Paracelsus Medizinische Privatuniversität  
Klinikum Nürnberg  
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1  
90419 Nürnberg  
[kokon@klinikum-nuernberg.de](mailto:kokon@klinikum-nuernberg.de)

## **11 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten**

KOKON wird gefördert durch die Deutsche Krebshilfe.

CAM-Cancer erhält finanzielle Unterstützung von der Krebsliga Schweiz und der Stiftung Krebsforschung Schweiz für die deutschen Übersetzungen.

## **12 Mitwirkung**

Das Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie – KOKON koordinierte den Prozess der Fachübersetzung. Die englische Originalversion übersetzten Martha Bohus und Ulrike Heiß, Conference Consulting, Interpreting and Translations, Königsbrunn. Die Begutachtung und Bearbeitung der deutschen Version erfolgte durch KOKON und wurde durch CAM-CANCER freigegeben.