



Hauptverband der  
österreichischen  
Sozialversicherungsträger

# Selen zur Krebstherapie

---

Version 1.1

August-Oktober 2013

*Autor/in:* Mag. Ingrid Wilbacher, PhD

*Peer-Review:* Dr. Irmgard Schiller-Frühwirth

Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger  
Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung  
EbM/ HTA

Kontakt: [ewg@hvb.sozvers.at](mailto:ewg@hvb.sozvers.at)

## Kurzbericht/ Abstract

### Hintergrund

Selen ist ein Spurenelement, das über Nahrungsmitteln wie Getreideprodukte und Fisch aufgenommen wird. Nach Beobachtungen in Tierversuchen und aus epidemiologischen Studien besteht die Vermutung, dass Selenzufuhr als Nahrungsergänzung Krebs vorbeugend oder lindernd in der Krebstherapie eingesetzt werden kann.

Es soll geprüft werden, ob Selengabe zusätzlich zur Nahrungsergänzung bei Krebspatienten während Chemo-und/oder Strahlentherapie wirksam ist zur Reduktion von unerwünschten/unangenehmen Therapiewirkungen.

### Methode

Die systematische Literatur-Suche in Pubmed und der Cochrane Database for systematic reviews lieferte 82 Ergebnisse, wovon 54 inkludiert wurden. Zusätzlich wurden der Anfrage das Ergebnis einer Suche in der up-to-date Datenbank, eine gutachterliche Stellungnahme aus der SV, sowie einige Einzelstudien beigelegt. Für die neben der Wirksamkeit noch inkludierten Bereiche (Definitionen, Rechtliches, Soziales) wurde auch in google und in Rechtsdatenbanken recherchiert.

Aus den systematischen Reviews wurden 12, aus der Update-Suche 3 Primärstudien zu Selengabe bei bestehendem Karzinom zu verschiedenen Endpunkten weiter analysiert, wobei aus den systematischen Reviews jeweils nur die Studien herangezogen wurden, die Selen oder Selen+Vitamingabe ("Antioxidantiengabe") untersuchten.

### Ergebnisse

Zur Selen-Supplementierung zur verbesserten Verträglichkeit der Krebstherapie berichten 4 systematische Reviews (Fitz 2011 – Prävention und Behandlung, Dennert 2006, Block 2008, Tabassum 2010):

- erste **Hinweise auf die Reduktion dosis-bedingter Toxizitäten** durch Gabe von Antioxidantien (Block 2008)
- In der Krebsbehandlung von Lungenkrebs kann die **Nephrotoxizität** der Chemotherapie bzw. Nebenwirkungen der Bestrahlung **reduziert** werden (Fritz 2011)
- Im Moment bieten Forschungsergebnisse **keine Basis für eine Empfehlung für oder gegen Selen-Supplementation bei Krebspatienten. Potentielle Schäden** bei der Ergänzung von Spurenelementen sollten immer mit beachtet werden. (Dennert 2006)
- Trotz vielversprechender in-vitro Daten besteht ein völliges Fehlen an in-vivo Studien zum Nutzen von Selen oder Selen-Kombinationen bei Chemotherapie oder Radiotherapie. Weiters existieren keine RCTs mit klinisch dokumentierten Patienten-Outcomes und/oder akuten oder langfristigen Wirkungen bei Nutzung ähnlicher Regimes. **Die wenigen anekdotischen Berichte sind inkonklusiv und berichten unvollständig über die Elementkonzentrationen, die über die normale Nahrung aufgenommen werden, sowie uneinheitliche Patientenendpunkte** (Tabassum 2010)

Aus den systematischen Reviews wurden 12, aus der Update-Suche 3 Primärstudien zu Selengabe bei bestehendem Karzinom zu verschiedenen Endpunkten weiter analysiert.

- Drei Studien (Elango 2006, Mücke 2006 und Mücke 2010) berichten über signifikant gestiegene **Selen-Serumkonzentrationen** nach Selengabe im Vergleich zu keiner Selengabe.
- Zwei Studien berichten widersprüchlich: einmal keine Unterschiede in der Chemotherapie-**Therapieantwort** (*remission, partly remission*) (Weijl 2004 in Block 2008) und einmal eine verbesserte Therapieantwort (60% versus 40%) in der Selengruppe (Asfour 2007 in Fritz 2011).
- Vier Studien (Hertz 2009, Asfour 2007, Mücke 2006, Mücke 2010) berichten einen Zusammenhang zwischen **Überlebenszeit** und Antioxidantiengabe, wobei vor allem ein **Lebenszeitgewinn von einigen Monaten im Endstadium** (Hertz 2009) und bei non-Hodgkin Lymphomen (Asfour 2007) gezeigt wird, eine **verbesserte 4-Jahres- (Mücke 2006), nicht jedoch 5-Jahresüberlebenszeit ohne Rezidiv** (Mücke 2010) bei Unterleibskarzinomen.
- Ein RCT berichtet weniger **Nebenwirkungen der Tumorbehandlung** bei Selensupplementierung, aber **statistisch nicht signifikante** Unterschiede (Buntzel 2010), ein RCT berichtet signifikant weniger Diarrhoe bei nicht signifikanten Unterschieden sonstiger Endpunkte (Mücke 2010), ein RCT berichtet signifikante Unterschiede im Vorteil für die Selengruppe gemessen an verschiedenen Blutparametern (Blutbild, Nierentoxizität) (Hu 1997).
- Drei Beobachtungsstudien berichten verbesserte Lebensqualitätswerte und weniger notwendige Tracheostomien aufgrund von endolaryngealem Ödem bei Kopf-Nackentumoren. (Bruns 2004, Buntzel 2002, Micke 2003 in Fritz 2011).
- Drei kontrollierte Studien (Kasseroller 1998, Zimmermann 2005 in Denner 2006, Buntzel 2005 in Fritz) beschreiben reduzierte Nebenwirkungen der Karzinomtherapie durch Selen/ Antioxidantiengabe ohne Datenangaben und mit unklarem Biasrisiko.

In den Studien zu Selen-Supplementation im Rahmen der Krebsbehandlung wurden nur Patienten mit erniedrigten Selen-Serum-Konzentrationen inkludiert und die Serum-Selen-Werte kontrolliert.

Keine der Studien zu Selen-Supplementierung im Rahmen der Krebsbehandlung erwähnt die Selenzufuhr über die Nahrung oder eine gezielte Abstimmung von Selenzufuhr und Nahrung.

### **Schlußfolgerung**

Die unterschiedlichen Ergebnisse aus diversen Studien legen nahe, dass **sowohl eine Unter- als auch eine Überversorgung mit Selen vermieden werden sollte**<sup>1</sup>.

Eine supplementierende Selenversorgung bei Krebspatienten unter **Überwachung der Selen-Serumspiegel** und nach Anpassung der Selenaufnahme durch die normale Nahrung zeigt **Hinweise auf mögliche Reduktion mancher Nebenwirkungen der Strahlentherapie und Reduktion der Nephrotoxizität der Chemotherapie**, allerdings ist die Basis für eine generelle Empfehlung zu unsicher.

Unklarheit besteht darin, wie hoch die tatsächliche **Selenaufnahme aus der Nahrung** ist bzw. wie diese in den Studien berücksichtigt wurde – speziell auf Region der Nahrungsmittelherkunft bezogen. Ob und wie weit eine Selen-Ergänzung durch eine veränderte Ernährungszusammensetzung erreicht werden kann oder durch (vorübergehende Anwendung von) Selen-Supplementation erfolgen soll, ist in den gesichteten Studien nicht evaluiert.

# Inhalt

1	Einleitung.....	7
1.1	Hintergrund/ Fragestellung.....	7
1.2	Grundlagen.....	7
1.2.1	Warum wird dieser Review gemacht? .....	8
1.2.2	Beschreibung der Intervention/ derzeitige Anwendung.....	9
2	Methoden.....	14
2.1	Strukturierte Frage (PIKO).....	14
2.2	Literatúrauswahl.....	14
2.2.1	Einschlußkriterien.....	14
2.2.2	Studienarten.....	14
2.2.3	Patienten .....	14
2.2.4	Interventionen.....	14
2.2.5	Outcome Messung (Arten).....	14
2.2.6	Ausschlusskriterien.....	14
2.3	Literatursuche .....	15
2.3.1	Elektronische Suchstrategien .....	15
2.3.2	Keywords .....	16
2.3.3	Auswahl der Studien.....	16
2.3.4	Datenextraktion (Wer, wie, was) .....	16
2.4	Beurteilung der Qualität der Studien .....	17
3	Ergebnisse .....	17
3.1	Epidemiologie und Prävention .....	17
3.2	Selen-Supplementierung bei Patienten Karzinom und Chemo- /Strahlentherapie.....	18
3.2.1	Unterlagen in 5 Teilen zur Verfügung gestellt von der WGKK – Autor "Wissenschaftliche Gesellschaft zur Förderung der Patientenkompetenz e.V." aus 2005 18	
3.2.2	Systematic Reviews zu Selengabe zur Reduzierung von Nebenwirkungen bei Chemotherapie, Strahlentherapie und chirurgischen Eingriffen bei KarzinompatientInnen .....	20
3.3	Update aus Primärstudien zu Selen bei Karzinomtherapie.....	24
3.4	Gemeinsame Evaluierung der Studien aus systematischen Reviews und Primärstudien im Update zu Selengabe bei diagnostiziertem Karzinom und Chemo- oder Strahlentherapie nach verschiedenen Endpunkten.....	25
3.4.1	Endpunkt Selenkonzentration.....	26
3.4.2	Endpunkt "Therapieantwort" .....	26

3.4.3	Endpunkt Überlebenszeit.....	27
3.4.4	Endpunkt Nebenwirkungen.....	27
3.5	Überprüfung der Qualität der Studien.....	30
4	Diskussion.....	31
5	Fazit .....	33
6	Implikationen für die Praxis.....	33
7	Interessenskonflikt .....	34
8	Anhang 1.....	1
9	Anhang 2.....	27
10	Anhang 3.....	31
11	Referenzen .....	1

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund/ Fragestellung

Ist Selen als Nahrungsergänzung bei Patienten mit Chemo- oder Strahlentherapie zur Karzinombehandlung wissenschaftlich erwiesen wirksam gegen unerwünschte bzw. unangenehme Nebenwirkungen?

## 1.2 Grundlagen

### Was ist Selen?

Selen ist ein Spurenelement, das natürlicherweise in verschiedenen Nahrungsmitteln vorkommt und auch als Nahrungsergänzungsmittel verfügbar ist. Selen ist ein wesentlicher Ernährungsbestandteil für Menschen und besteht aus mehr als zwei Dutzend Selenoproteinen, die eine wichtige Rolle bei der Reproduktion, der Schilddrüsenhormon-Metabolisierung, der DNA Synthese und dem Schutz vor oxidativem Schaden und Infektion spielen.<sup>2</sup> Selen existiert in zwei Formen, anorganisch (Selenat und Selenit) und organisch (Selenomethion und Selenocystein)<sup>3</sup>. Beide Formen können gute Selen-Diätbestandteile sein<sup>4</sup>. Erde beinhaltet anorganische Selenite und Selenate, die von Pflanzen akkumuliert und zu organischen Formen konvertiert werden, meist in Selenocystein und Selenomethion und deren methylierte Derivate. Das meiste Selen ist in Form von Selenomethion in tierischem und menschlichem Gewebe enthalten, wo es unspezifisch in Proteinen als Aminosäuremethione inkorporiert ist. Der Skelettmuskel ist der Hauptspeicher von Selen mit etwa 28-46% der totalen Selenverfügbarkeit.<sup>5</sup> Selenocystein und Selenit generieren Hydrogen Selenid, das wiederum in Selenphosphat und Selenoprotein biosynthetisiert wird.<sup>6</sup>

Meist wird die Selenkonzentration im Plasma gemessen<sup>7</sup>, Konzentration im Blut und im Urin reflektieren die Selen-Aufnahme. Analysen von Selen in Haaren oder Nägeln können als Langzeit-Monitor für die Selen-Aufnahmen vor Monaten oder Jahren dienen. Die Quantifizierung von einem oder mehr Selenoproteinen (wie Glutathion Peroxidase und Selenoprotein P) wird auch als funktionelle Messung des Selen-Status verwendet<sup>8</sup>. Plasma oder Serum Selen Konzentrationen von 8 Mikrogramm/Deziliter oder höher gelten bei gesunden Erwachsenen als Bedarf für die Selenoproteinsynthese.<sup>9</sup>

### Wo ist Selen enthalten?

Meeresfrüchte und Innereien beinhalten am meisten Selen<sup>10</sup>, gefolgt von Muskelfleisch, Cerealien, Vollkornprodukten und Milchprodukten. Der Anteil des Selens im Trinkwasser ist in den meisten Regionen nicht relevant als Ernährungsbestandteil.<sup>11,12</sup>

Der Selenanteil im pflanzlichen Produkten hängt vom Selenanteil im Boden und verschiedenen anderen Faktoren ab, wie z.B. dem PH-Wert des Bodens, dem Anteil an organischen Substanzen in der Erde, und ob das Selen in einer für Pflanzen metabolisierbaren Form vorkommt.<sup>13</sup> Das bedeutet, dass der Selenanteil in verschiedenen Pflanzen nach Region variiert.<sup>14,15</sup> Bei Pflanzenfressern variiert der Selenbestand im Fleisch daher ebenfalls entsprechend dem regionalen Selenanteil im Weide-Boden<sup>16</sup>, allerdings hat die regionale Varianz im Boden weniger Bedeutsamkeit für die Selenkonzentration im Fleisch (durch Homeostase-Mechanismen) als in Gemüse. Standardisiertes Vieh-Futter enthält üblicherweise ähnliche Selenmengen.

## **Wie viel Selen braucht der Mensch täglich?**

Daten aus Amerika zeigen, dass die meisten Amerikaner ausreichende Mengen an Selen konsumieren. Nach dem 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), beträgt die durchschnittliche tägliche Selenaufnahme bei AmerikanerInnen ab dem zweiten Lebensjahr 108,5 mcg aus dem Essen und 120,8 mcg aus Essen und Nahrungsergänzungsmitteln.<sup>17</sup> Erwachsene Männer nehmen mehr Selen täglich zu sich (134 mcg aus Essen, 151 mcg aus Essen und Nahrungsergänzung). In den USA verwenden 18-19% der Erwachsenen und Kinder Nahrungsergänzungsmittel, die Selen beinhalten.<sup>18</sup>

## **Welche Selenkonzentrationen sind anzustreben?**

Nach der Analyse des NHANES aus 2003-2004 beträgt die mittlere Serumkonzentration von Selen bei erwachsenen AmerikanerInnen im Alter ab 40 Jahren 13,67 mcg. Männer haben gering höhere Werte als Frauen, Weiße gering höhere als Afroamerikaner.<sup>19</sup>

## **Wie entstand die Frage zu Selen als (Nahrungs-) Ergänzung zur Krebstherapie?**

Selenmangel kann zu biochemischen Veränderungen führen, die Personen einem höheren Erkrankungsrisiko aussetzen. Zum Beispiel kann in Kombination mit einem Stressor wie einer Virusinfektion die Keshan Krankheit entstehen, eine Kardiomyopathie, die in bestimmten Teilen Chinas vermehrt aufgetreten ist, bis ein nationales Selenium-Ergänzungsprogramm ab den 1970er Jahren implementiert wurde.<sup>20</sup> Vor Einführung des Programms betrug in manchen Regionen die Selenaufnahme 11mcg/Tag, Aufnahmeraten ab 20 mcg/Tag schützen vor Entwicklung der Keshan Erkrankung.<sup>21</sup> Selenmangel wird auch mit männlicher Unfruchtbarkeit in Verbindung gebracht und spielt eine Rolle bei der Kashin-Beck Krankheit, einer Form der Osteoarthritis, die in einigen Regionen mit besonders niedrigem Selengehalt im Boden in China, Tibet und Sibirien auftritt.<sup>22</sup> Selenmangel kann weiters Jodmangel verstärken und zu erhöhtem Risiko des Kretinismus bei Kindern führen.<sup>23</sup>

Hohe Selenplasmaspiegel bzw. eine längerdauernde höherdosierte Selensupplementation gehen mit einem höheren Risiko an Diabetes Typ II zu erkranken einher (Stranges S et al. 2007 Ann Int Med; Bleys J et al. 2007 Diabetes Care). Selen soll Einfluss auf den systolischen Blutdruck und auf die Blutlipidspiegel haben.<sup>24</sup>

Selen wird in erster Linie über den Urin, aber auch über den Stuhl ausgeschieden. Insbesondere bei vermehrter Aufnahme wird es zusätzlich als Dimethylselenid (C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>Se) abgeatmet, wobei ein knoblauchähnlicher Geruch entsteht.<sup>25</sup>

### **1.2.1 Warum wird dieser Review gemacht?**

In diesem Review soll über die Rolle von Selen bei der Krebstherapie das bisher verfügbare Wissen zu einer Aussage nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft gebündelt werden.

In der Vergangenheit haben unterschiedlicher Interpretationen zu Selen und dessen Wirkung im und auf den menschlichen Körper wechselnde Thesen und mehr Verwirrung als Klarheit hervorgebracht. Das nachfolgende Bild aus einer Präsentation, die durch die AGES verfügbar gemacht wird, illustriert dies anschaulich.





Screenshot. Quelle: Präsentation von Cem Ekmeçioğlu der MedUni Wien, verfügbar unter [http://www.ages.at/uploads/media/09\\_Ekmeçioğlu\\_MedUniWien\\_01.pdf](http://www.ages.at/uploads/media/09_Ekmeçioğlu_MedUniWien_01.pdf) (AGES website nach Suche "Selen")

*The crucial factor that needs to be emphasised is the inextricable U-shaped link with selenium status: additional selenium intake (eg, from food fortification or supplements) may well benefit people with low status. However, people of adequate or high status could be affected adversely and should not take selenium supplements.* Margaret P. Rayman, Selen-Forscherin: Aus: Lancet 2012<sup>26</sup>.

## 1.2.2 Beschreibung der Intervention/ derzeitige Anwendung

### Definition

**Nahrungsergänzungsmittel** sind Produkte zum Ersatz der Nahrungsaufnahme, zur Nahrungsergänzung und/oder zum Ausgleich alimentärer Defizite.

In Österreich sind verschiedene Nahrungsergänzungsmittel ohne besondere Zulassung im Handel (z.B. Drogerien) erhältlich, die Situation zu Selen im Speziellen wurde nicht recherchiert.

**Arzneispezialitäten** sind zugelassene Arzneimittel mit wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen in einer Menge/Konzentration, die durch Nahrungsaufnahme erzielbar und zumutbar ist, insbesondere Fette, Öle, Spurenelemente, Mineralstoffe und -wässer, Aminosäuren, Vitamine.

Im Unterschied zu frei am Markt erhältlichen Produkten haben Arzneispezialitäten immer einen ATC Code.

Jene die Anfrage betreffenden Arzneispezialitäten sind unter dem ATC Code A12CE02 subsummiert.

In Österreich verfügbare Arzneispezialitäten mit Selen sind in der nachfolgenden Tabelle gelistet.

Medikamentenname	PG	BO X	SV- Rege I	ATC	Zusatztext
Selen-E-Sol Tier Dfl Fte	100 ML	N			zur Injektion für Tiere
Selen Hefe Amp.	120 ST	N			
Selen Hefe Amp.	60 ST	N			
Kupfer-Selen- Amp	10 ST	N			
Kupfer-Selen- Trinkamp.	10 ST	N			
Selen Fre Amp 200Mcg 5MI	5 ST	N	R	A12C E02	Arzneimittel zum Ersatz der Nahrungsaufnahme, zur Nahrungsergänzung und/oder zum Ausgleich alimentärer Defizite  Arzneimittel mit wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen in einer Menge/Konzentration, die durch Nahrungsaufnahme erzielbar und zumutbar ist, insbesondere Fette, Öle, Spurenelemente, Mineralstoffe und -wässer, Aminosäuren, Vitamine Arzneimittel zum Ersatz der Nahrungsaufnahme, zur Nahrungsergänzung und/oder zum Ausgleich alimentärer Defizite werden nicht im Sinne des § 120 Abs. 1 Z 1 ASVG eingesetzt und dienen daher nicht der Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG.
Selenase Trilsg 100Mcg 2MI	90 ST	N		A12C E02	Arzneimittel mit offensichtlich nicht ausreichendem Nachweis einer therapeutischen Wirkung
Impact Enter.Smartflex 500MI	12 ST	N			Intensivpatienten, überwiegender Einsatz im stationären Bereich
Impact Enter.Smartflex 500MI	1 ST	N			Intensivpatienten, überwiegender Einsatz im stationären Bereich
Impact Oral 237MI Dri Kaffee	12 ST	N			vor allem präoperative Ernährung, überwiegender Einsatz im stationären Bereich
Impact Oral 237MI Dri Kaffee	1 ST	N			vor allem präoperative Ernährung, überwiegender Einsatz im stationären Bereich
Impact Oral 237MI Dri Vanill	1 ST	N			vor allem präoperative Ernährung, überwiegender Einsatz im stationären Bereich
Impact Oral 237MI Dri Vanill	12 ST	N			vor allem präoperative Ernährung, überwiegender Einsatz im stationären Bereich
Selenase Stamp 500Mcg 10MI	10 ST	N	R	A12C E02	Arzneimittel zum Ersatz der Nahrungsaufnahme, zur Nahrungsergänzung und/oder zum Ausgleich alimentärer Defizite  Arzneimittel mit wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen in einer Menge/Konzentration, die durch

					<p>Nahrungsaufnahme erzielbar und zumutbar ist, insbesondere Fette, Öle, Spurenelemente, Mineralstoffe und -wässer, Aminosäuren, Vitamine</p> <p>Arzneimittel zum Ersatz der Nahrungsaufnahme, zur Nahrungsergänzung und/oder zum Ausgleich alimentärer Defizite werden nicht im Sinne des § 120 Abs. 1 Z 1 ASVG eingesetzt und dienen daher nicht der Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG.</p>
Selenase Trilsg 500Mcg 10MI	10 ST	N	R	A12C E02	<p>Arzneimittel zum Ersatz der Nahrungsaufnahme, zur Nahrungsergänzung und/oder zum Ausgleich alimentärer Defizite</p> <p>Arzneimittel mit wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen in einer Menge/Konzentration, die durch Nahrungsaufnahme erzielbar und zumutbar ist, insbesondere Fette, Öle, Spurenelemente, Mineralstoffe und -wässer, Aminosäuren, Vitamine</p> <p>Arzneimittel zum Ersatz der Nahrungsaufnahme, zur Nahrungsergänzung und/oder zum Ausgleich alimentärer Defizite werden nicht im Sinne des § 120 Abs. 1 Z 1 ASVG eingesetzt und dienen daher nicht der Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG.</p>
Selenase Trilsg 100Mcg 2MI	20 ST	N	R	A12C E02	<p>Arzneimittel zum Ersatz der Nahrungsaufnahme, zur Nahrungsergänzung und/oder zum Ausgleich alimentärer Defizite</p> <p>Arzneimittel mit wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen in einer Menge/Konzentration, die durch Nahrungsaufnahme erzielbar und zumutbar ist, insbesondere Fette, Öle, Spurenelemente, Mineralstoffe und -wässer, Aminosäuren, Vitamine</p> <p>Arzneimittel zum Ersatz der Nahrungsaufnahme, zur Nahrungsergänzung und/oder zum Ausgleich alimentärer Defizite werden nicht im Sinne des § 120 Abs. 1 Z 1 ASVG eingesetzt und dienen daher nicht der Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG.</p>
Selenase Amp 100Mcg 2MI	10 ST	N	R	A12C E02	<p>Arzneimittel zum Ersatz der Nahrungsaufnahme, zur Nahrungsergänzung und/oder zum Ausgleich alimentärer Defizite</p> <p>Arzneimittel mit wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen in einer Menge/Konzentration, die durch Nahrungsaufnahme erzielbar und zumutbar ist, insbesondere Fette, Öle, Spurenelemente, Mineralstoffe und -wässer, Aminosäuren, Vitamine</p> <p>Arzneimittel zum Ersatz der Nahrungsaufnahme, zur Nahrungsergänzung und/oder zum Ausgleich alimentärer Defizite werden nicht im Sinne des § 120 Abs. 1 Z 1 ASVG eingesetzt und dienen daher nicht der Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG.</p>
Selenase Amp 100Mcg 2MI	50 ST	N	R	A12C E02	<p>Arzneimittel zum Ersatz der Nahrungsaufnahme, zur Nahrungsergänzung und/oder zum Ausgleich</p>

					alimentärer Defizite  Arzneimittel mit wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen in einer Menge/Konzentration, die durch Nahrungsaufnahme erzielbar und zumutbar ist, insbesondere Fette, Öle, Spurenelemente, Mineralstoffe und -wässer, Aminosäuren, Vitamine  Arzneimittel zum Ersatz der Nahrungsaufnahme, zur Nahrungsergänzung und/oder zum Ausgleich alimentärer Defizite werden nicht im Sinne des § 120 Abs. 1 Z 1 ASVG eingesetzt und dienen daher nicht der Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG.
Selukos Med Sh.	100 ML	N	R	D11A C03	Haarwaschmittel
Selsun Med Sh.	120 ML	N	R	D11A C03	Haarwaschmittel

## Rechtliche Aspekte

Rechtlich ist diese Produktgruppe im EU-Recht durch die Richtlinie 2002/46/EG geregelt<sup>27</sup> und in der Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben über Lebensmittel<sup>28</sup> spezifiziert.

Arzneimittel mit wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen in einer Menge/Konzentration, die durch Nahrungsaufnahme erzielbar und zumutbar ist, insbesondere Fette, Öle, Spurenelemente, Mineralstoffe und -wässer, Aminosäuren, Vitamine, Arzneimittel zum Ersatz der Nahrungsaufnahme, zur Nahrungsergänzung und/oder zum Ausgleich alimentärer Defizite werden nicht im Sinne des § 120 Abs. 1 Z 1 ASVG eingesetzt und dienen daher nicht der Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG.

Wann können derartige Arzneimittel trotzdem von der SV zu finanzieren sein? Dies kann im Rahmen einer Einzelfallentscheidung zu so genannten Außenseitermethoden geschehen. Beispielhaft wird hier aus einem OGH Urteil<sup>29</sup> aus 2003 zitiert:

*..., umfasst der Versicherungsfall der Krankheit [...] (auch) die Krankenbehandlung, das ist unter anderem die Versorgung mit Heilmitteln. Nach Abs 2 dieser Gesetzesstelle muss die Krankenbehandlung ausreichend und zweckmäßig sein, sie darf jedoch das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Durch die Krankenbehandlung sollen die Gesundheit, die Arbeitsfähigkeit und die Fähigkeit, für die lebenswichtigen persönlichen Bedürfnisse zu sorgen, nach Möglichkeit wiederhergestellt, gefestigt oder gebessert werden. Die Heilmittel umfassen nach § 92 Abs 2 GSVG [entspricht §136 ASVG, Anm.] die notwendigen Arzneien und die sonstigen Mittel, die zur Beseitigung oder Linderung der Krankheit oder zur Sicherung des Heilerfolges dienen. Das Heilmittelverzeichnis schränkt das Recht des Patienten auf die für die ausreichende und zweckmäßige Krankenbehandlung notwendigen Heilmittel nicht ein. Den Patienten der österreichischen Sozialversicherung können vielmehr alle erhältlichen Medikamente verordnet werden, wenn dies im einzelnen Behandlungsfall den gesetzlich festgelegten Kriterien einer ausreichenden, zweckmäßigen und das Maß des Notwendigen nicht überschreitenden Krankenbehandlung dient. Daher muss dem Patienten der Beweis zulässig sein, dass im Einzelfall eine wissenschaftlich noch nicht allgemein gesicherte Methode erforderlich und zweckmäßig war (SSV-NF 10/30 = SZ 69/80 = DRdA 1997/3 [zust Mazal] = ZAS 1998/3 [zust Offenberger] mwN ua).*

*Nach ständiger Rechtsprechung des erkennenden Senates kann somit ein Kostenersatz bei einer von der Wissenschaft noch nicht anerkannten Behandlungsmethode (Außenseitermethode) nur dann gewährt werden, wenn diese Behandlung einer zweckmäßigen Krankenbehandlung entspricht und das Maß des Notwendigen nicht überschreitet. Dies setzt voraus, dass eine zumutbare erfolgversprechende Behandlung nach*

wissenschaftlich anerkannten Regeln der ärztlichen Kunst nicht zur Verfügung stand oder eine solche erfolglos blieb, während die Außenseitermethode beim Versicherten erfolgreich war oder von ihr nach den Ergebnissen einer für die Bildung eines Erfahrungssatzes ausreichenden Zahl von Fällen ein Erfolg erwartet werden konnte, sie sich also als erfolgversprechend darstellte. Der Senat folgte bei seinen bisherigen Entscheidungen zu Außenseitermethoden stets auch dem Grundsatz, dass dann, wenn herkömmliche Behandlungsmethoden erfolgreich und ohne Nebenwirkungen angewandt werden konnten (bzw angewandt hätten werden können), kein Anlass zur Kostenübernahme für alternative Heilmethoden durch den gesetzlichen Krankenversicherungsträger besteht (SSV-NF 14/6; 13/65; 10/30; 10/33; 8/19 mwN ua; RIS-Justiz RS0102470). Wenn jedoch schulmedizinische Behandlungsmethoden zu unerwünschten (erheblichen) Nebenwirkungen führen und durch alternative Heilmethoden der gleiche Behandlungserfolg (ohne solche Nebenwirkungen) erzielt werden kann, kommt auch eine Kostenübernahme für alternative Heilmethoden durch den gesetzlichen Krankenversicherungsträger in Betracht (vgl Mazal, Möglichkeiten eines "schlankeren" Schutzes der Gesundheit in der österreichischen Sozialversicherung in Tomandl [Hrsg], Wie schlank kann soziale Sicherheit sein? 57). "Zweckmäßig" im Sinne des hier maßgebenden § 90 Abs 2 GSVG bedeutet nämlich entgegen der Ansicht des Berufungsgerichtes nicht nur, dass die Krankenbehandlung objektiv zur Zweckerreichung geeignet sein muss; zweckmäßig bedeutet vielmehr auch, dass unter mehreren Verfahren dasjenige auszuwählen ist, dessen Einsatz einen Erfolg mit den geringsten nachteiligen Nebenwirkungen für den Patienten verspricht (vgl dazu die Ausführungen von Schrammel, Veränderungen des Krankenbehandlungsanspruches durch Vertragspartnerrecht? ZAS 1986, 145 ff [151] zur Frage der Kostenerstattung für homöopathische Heilmittel). So ist in der Rechtsprechung ganz allgemein auch der Grundsatz anerkannt, dass die Zweckmäßigkeit einer Krankenbehandlung nicht allein nach ökonomischen Gesichtspunkten beurteilt werden darf, sondern auch das Ausmaß der Betroffenheit des Patienten im Einzelfall berücksichtigt werden muss. Es kann daher auch die Entscheidung des betroffenen Patienten, der unter Umständen die Wahl zwischen mehreren Behandlungsmethoden hat, die zwar im Wesentlichen zum selben Ziel führen, jedoch unterschiedlich belastende Therapien zum Gegenstand haben, nicht außer Acht gelassen werden (vgl 10 ObS 315/00x; SSV-NF 8/44 = ZAS 1994/18 [Tomandl] mwN ua).<sup>30</sup>

Sonstige rechtliche Aspekte in Bezug auf Selen:

Die Zusammensetzung und Qualität des Trinkwassers ist im Bundesrecht/Trinkwasserverordnung geregelt. Selen als Trinkwasserbestandteil findet keine Erwähnung.<sup>31</sup>

Für natürliches Mineralwasser/ Quellwasser kommt die *Mineralwasser und Quellwasserverordnung* zum Tragen<sup>32</sup>. Darin finden sich Höchstwerte von 0,01 mg/l für Selen (Anhang III).

### **Soziale Aspekte**

Aus einer **Befragung** von 2344 Personen<sup>33</sup> der AGES wurden die **Gründe für die Anwendung** von Nahrungsergänzungsmitteln aller Art (nicht nur Selen) ermittelt:

Die Befragten verwenden Nahrungsergänzungsmittel zur körperlichen Gesunderhaltung (42%), zur Vorbeugung gegen Krankheiten (40%), gegen Krämpfe (39%), zum Ausgleich von Ernährungsdefiziten/-mängeln (36%), zur Erhaltung der geistigen Fitness (17%), zur Unterstützung der körperlichen Leistungsfähigkeit (10%), gegen Frauen-/Männerbeschwerden (8%), für Schönheit/Wohlbefinden/Lebensstil (8%), zur Beruhigung des Gewissens (6%) und gegen Allergien (6%). Andere Einsatzmöglichkeiten rangieren mit 13% zusammengefasst.

Generell werden von den Personen, die Nahrungsergänzungsmittel verwenden, diese als ungefährlich, weil frei erhältlich eingestuft. Die Personen beziehen ihre Informationen dazu vielfach aus Apotheken, von Ärzten, aus einschlägigen Zeitschriften (aus der Apotheke).<sup>34</sup>

Wie hoch der Konsum von frei verfügbaren nicht in die Gruppe der Arzneyspezialitäten fallenden Nahrungsergänzungsmitteln in Österreich ist, wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht recherchiert, auch nicht, ob es hierzu zugängliche Daten gäbe.

## **2 Methoden**

Die Methodik der Anfragebeantwortung erfolgt anhand der Methodik der Abteilung EWG/ Team EBM\_HTA im Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger, sowie aus Sicht der solidarischen Krankenversicherung und ihrem gesetzlichen Auftrag.<sup>35</sup> Die Auswahl der Antworttiefe auf Health-Evidence-Network Level ist im Handbuch näher beschrieben.<sup>36</sup>

### **2.1 Strukturierte Frage (PIKO)**

P: Personen mit Chemo- und/oder Strahlentherapie im Rahmen einer Krebserkrankung (keine Einschränkung)

I: Selen als Nahrungsergänzung

C: kein zusätzliches Selen

O: Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen

### **2.2 Literatursuche**

#### **2.2.1 Einschlusskriterien**

Sekundärliteratur; Übersichtsarbeiten mit systematischer Methodik; Unabhängigkeit von industriellen Interessen; Einzelstudien im Update zu den Übersichtsarbeiten.

#### **2.2.2 Studienarten**

Systematische Reviews über RCTs, systematische Reviews über Systematic Reviews; RCTs seit 2009; alle Studienarten im Update

#### **2.2.3 Patienten**

Personen mit Krebserkrankungen, Art und Stadium klassifiziert

#### **2.2.4 Interventionen**

Selensubstitution mit und ohne Serumkonzentrationsmessung

#### **2.2.5 Outcome Messung (Arten)**

Mortalität, Morbidität (Übergang in ein anderes Tumorstadium, Dauer bis zur Tumorfreiheit), Nebenwirkungen

#### **2.2.6 Ausschlusskriterien**

Physiologische Studien an Tieren, Zellen, etc.

Volltexte in anderen Sprachen als in Deutsch oder Englisch

Studien zu Selen für andere Erkrankungen als Krebs

Narrative Arbeiten (Erklärungen, unsystematische Übersichten)

## 2.3 Literatursuche

### 2.3.1 Elektronische Suchstrategien

**Grundlagen** (National Institute of Health, U.S.):

<http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/>

**Definition:** Regeldatenbank der SV

**Rechtliche Aspekte:** EU Richtlinien, ASVG

**Soziale Aspekte:** AGES: nationale Berichte <http://www.ages.at/>

**Wirksamkeit:**

Arzneimitteltelegramm: <http://www2.i-med.ac.at/pharmakologie/info/info20-2.html>

Beilagen zur Verfügung gestellt von der WGKK

Cochrane Db for systematic reviews: 3 Berichte wurden gefunden, 2 inkludiert (einer zur Prävention und einer zur Therapie), 1 exkludiert, weil zu Selen kein Ergebnis berichtet wird.

Up to date – Auswahl des Teil über Selen in einer Übersichtsarbeit zu Krebsprävention

**Pubmed zum Update:**

Suche am 29.8.2013 um 13.30h

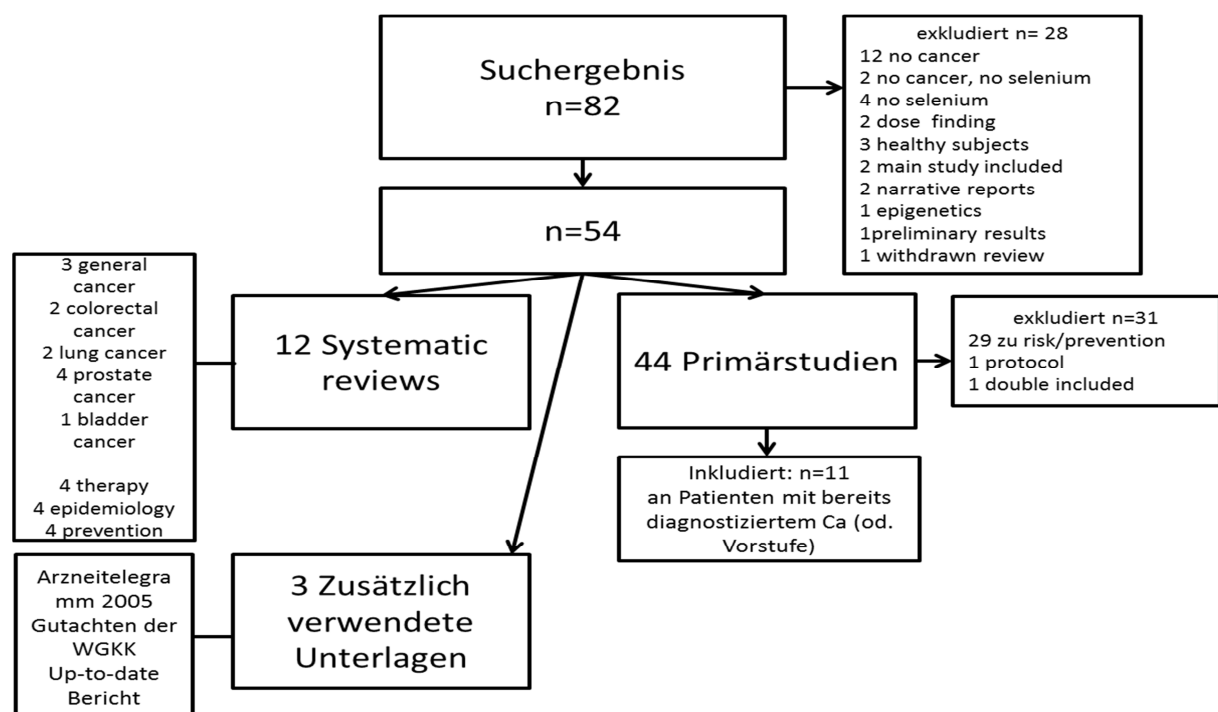
Recent queries				
Search	Add to builder	Query	Items found	Time
<a href="#">#12</a>	<a href="#">Add</a>	Search (selenium) AND cancer Filters: Clinical Trial; Guideline; Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years; Humans; German; English	<a href="#">82</a>	07:36:25
<a href="#">#11</a>	<a href="#">Add</a>	Search (selenium) AND cancer Filters: Clinical Trial; Guideline; Meta-Analysis; published in the last 5 years; Humans; German; English	<a href="#">68</a>	07:35:12
<a href="#">#10</a>	<a href="#">Add</a>	Search (selenium) AND cancer Filters: Clinical Trial; Guideline; published in the last 5 years; Humans; German; English	<a href="#">54</a>	07:35:11
<a href="#">#9</a>	<a href="#">Add</a>	Search (selenium) AND cancer Filters: Clinical Trial; published in the last 5 years; Humans; German; English	<a href="#">52</a>	07:34:44
<a href="#">#8</a>	<a href="#">Add</a>	Search (selenium) AND cancer Filters: published in the last 5 years; Humans; German; English	<a href="#">610</a>	07:34:21

Recent queries				
Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#7	<a href="#">Add</a>	Search (selenium) AND cancer Filters: published in the last 5 years; Humans; German	5	07:34:21
#6	<a href="#">Add</a>	Search (selenium) AND cancer Filters: published in the last 5 years; Humans	633	07:34:00
#5	<a href="#">Add</a>	Search (selenium) AND cancer Filters: Humans	2964	07:33:53
#4	<a href="#">Add</a>	Search (selenium) AND cancer	4075	07:33:38
#3	<a href="#">Add</a>	Search cancer	2837542	07:33:20
#1	<a href="#">Add</a>	Search selenium	25406	07:33:10

### 2.3.2 Keywords

selen, selenium, cancer

### 2.3.3 Auswahl der Studien



### 2.3.4 Datenextraktion (Wer, wie, was)

Es wurden vorhandene Werte gerechneter Meta-Analysen aus den Übersichtsarbeiten und zur Selen-Supplementation extrahiert und direkt in den Bericht übernommen. Auch die



Qualitätsanalysen wurden übernommen. Nicht signifikante Teilanalysen wurden nur als "nicht signifikant" und ohne detaillierte Werte berichtet.

## 2.4 Beurteilung der Qualität der Studien

Wenn vorhanden wurde die Qualitätsbewertung aus dem jeweiligen Review entnommen. Die Beurteilung der Primärstudien im Update zu möglichen Biasrisiken erfolgte deskriptiv.

## 3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der systematischen Suche, die mit Absicht breit angelegt war, ergab eine Anzahl an Studien zu Epidemiologie und Prävention im Zusammenhang zwischen Selen-Supplementierung und Karzinomerkrankungen. Dies betrifft nicht die eigentliche Fragestellung, ist jedoch als Basisinformation nicht unerheblich. Daher wird zuerst kurz die Studienlage im Bereich der Epidemiologie und Prävention berichtet.

### 3.1 Epidemiologie und Prävention

- Eine umfangreiche Übersichtsarbeit in **up-to-date**<sup>37</sup> berichtet über verschiedenste publizierte Hypothesen zu Krebsprävention (über Diätmaßnahmen, Bewegung, Verwendung bestimmter Medikamente, etc.). Daraus wird nur der Abschnitt zu Selen hier berichtet. Tierversuchsstudien legen nahe, dass Selen das Risiko für eine Vielzahl an Krebsarten reduziert, und manche epidemiologische Studien zeigen einen inversen Zusammenhang zwischen Selen und Krebs (verwiesen wird auf Clark<sup>38</sup>, Combs<sup>39</sup> und Stevens<sup>40</sup>). Eine Studie, die NHANES III Daten von 14.000 Erwachsenen nutzt, fand einen inversen Zusammenhang zwischen Selenlevels (im Blut) und der Krebsmortalität bei Blutspiegeln von 130 ng/ml, aber eine gesteigerte Mortalität bei Selenwerte im Blut von mehr als 150 ng/ml. (verwiesen wird auf Bleys<sup>41</sup>). Eine Placebo-kontrollierte randomisierte Studie zu Selen als Prävention von nicht-melanösem Hautkrebs zeigt eine signifikante Mortalitätsreduktion bei Lungenkrebs, Dickdarmkrebs und Prostatakrebs. (verwiesen wird auf Clark 1996<sup>42</sup>). Eine systematische Übersichtsarbeit über die Wirksamkeit von antioxidanten Ergänzungspräparaten auf Krebs inkludierte vier Studien zu Selen allein oder in Kombination mit anderen Ergänzungspräparaten und fand, dass Selen das generelle Krebsrisiko bei Männern reduziert (RR 0.77, 95% CI 0.64-0.92), aber nicht bei Frauen. (verwiesen wird auf Bardia<sup>43</sup>) Eine spätere Meta-Analyse über RCTs zu antioxidanter Therapie inkludierte fünf Studien zu Selen und fand keine signifikante Krebsreduktion (RR 0.62, 0.36-1.08). (verwiesen wird auf Myung<sup>44</sup>) Basierend auf früheren kleinen Studien wurde die Rolle von Selen bei der Verringerung der Inzidenz für Prostatakrebs in der SELECT Studie (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) an über 35.000 Männern untersucht. Die Studie wurde abgebrochen, als sich zeigte, dass weder Vitamin E noch Selen die Teilnehmer vor Prostatakrebs schützen konnte, aber ein Trend zu erhöhtem Risiko für Diabetes in der Selengruppe wahrnehmbar wurde. (verwiesen wird auf Klein<sup>45</sup> und Lippmann<sup>46</sup>)
- Die systematische Suche in Pubmed und Cochrane (siehe Methodik) lieferte 82 Ergebnisse, wovon 54 inkludiert wurden. Von den 54 inkludierten Studien waren 12 systematische Übersichtsarbeiten, teilweise mit Metaanalysen. Sechs dieser 12 Übersichtsarbeiten sind aus den USA, 4 aus England, eine aus China und eine aus

Kanada; eine der Arbeiten ist aus 2008, fünf aus 2010, drei aus 2011 und drei aus 2012. Drei dieser Arbeiten betreffen Krebs generell, zwei betreffen Dickdarmkrebs, zwei Lungenkrebs, vier Prostatakrebs und eine Blasenkrebs.

Vier der Übersichtsarbeiten beziehen sich auf die **Epidemiologie** (von Krebs generell, Prostatakrebs, Dickdarmkrebs und Blasenkrebs) und berichten einheitlich über geringere Krebsinzidenzen bzw. –Mortalität in Populationen mit höheren Selen-Basiswerten (höherer Selen-Exposition). Uneinheitlich werden Inkonsistenzen nach Geschlecht beobachtet: höhere Ausprägung des Zusammenhangs zwischen Selen-Exposition und Krebsinzidenz/-Mortalität bei Männern (generell für Krebs) und deutlichere Reduktion des Risikos bei Frauen für Blasenkrebs beschrieben. (Dennert 2011, Hurst 2012, Amaral 2010, Ou 2012).

Zur **Selen-Supplementierung** als Prävention berichten 5 der Reviews

- keinen protektiven Effekt gegen Prostatakrebs oder nicht-Melanom-Hautkrebs (Dennert 2011)
- einen präventiven Effekt in Populationen mit niedrigen Selen-Ausgangswerten und hohem Krebsrisiko (Lee 2011), keinen Unterschied in der Inzidenz von Dickdarmkrebs mit oder ohne Antioxidantiengabe (Cooper 2010)
- die vermutete Abhängigkeit des präventiven Effekts vom Selen-Ausgangswert auf Lungenkrebs, eine Selen-Substitution in der Population mit geringem Ausgangswert (<106ng/ml im Serum) kann das Risiko für Lungenkrebs senken, aber bei Personen mit hohem Selen-Ausgangswert (>121.6 ng/ml) erhöhen (Fritz 2011)
- Bei Personen ohne hohes Lungenkrebsrisiko und im Vergleich zu Placebo zeigt keine Supplementierung von Vitaminen oder Mineralstoffen (inklusive Selen, Anm.) einen statistisch signifikanten Unterschied in der Krebsinzidenz oder –Mortalität (Cortes-Jofre 2012)
- keinen signifikanten Effekt von Selengabe im Vergleich zu Placebo auf die Prostatakrebsinzidenz oder die Mortalität aufgrund von Prostatakrebs (Jiang 2010)

Die detaillierteren Ergebnisse finden sich im Anhang 2, Tabelle 5.

### **3.2 Selen-Supplementierung bei Patienten Karzinom und Chemo-/Strahlentherapie**

#### **3.2.1 Unterlagen in 5 Teilen zur Verfügung gestellt von der WGKK – Autor "Wissenschaftliche Gesellschaft zur Förderung der Patientenkompetenz e.V." aus 2005<sup>47</sup>**

Kapitel 5 – Selen und Krebserkrankungen

- Tumorhemmende Wirkung von Selen wird aus Tierversuchen (7 Studien) und biochemischer Ebene (2 Studien) beschrieben. Daraus wird in dem Bericht geschlossen, dass die zugrundeliegenden Mechanismen in der Regulation des Zellzyklus durch Selenoproteine, in der Hemmung des Tumorwachstums durch Selenometabolite, im Einfluss von Selen auf die Karzinogenese und in der Antidot-Funktion von Selen gegen potenziell kanzerogene Schwermetalle liegen. Der Rückschluß liest sich als Hypothese (*...im Einzelnen kommen wahrscheinlich folgende Wirkmechanismen zum Tragen...*)Der Zusammenhang zwischen niedrigen

Selenserumspiegeln und Tumorerkrankungen wird unter Hinweis auf eine Vielzahl *großangelegter [...] Studien* berichtet, auf die nicht referenziert ist. *Beim Menschen sind z.B. vorwiegend Tumorerkrankungen der Lunge, des Gastrointestinaltrakts, der Brust, der Fortpflanzungsorgane und des Lymphgewebes mit niedrigen Selenkonzentrationen assoziiert. Bei Tumorpatienten ist außerdem ein erhöhter oxidativer Stress im Blut nachzuweisen, der durch die Chemo- und Strahlentherapie noch verstärkt wird.*

- Aus epidemiologischen Studien werden weitere Zusammenhänge von niedrigen Serumselektivkonzentrationen mit Tumoren der Schilddrüse, der Lunge, des Gastrointestinaltrakts, des Mundes, der Prostata und der Zervix in dem Bericht beschrieben. Dabei wird auf die Herkunft verschiedener Studien aus Ländern mit niedriger Selenversorgung verwiesen (Skandinavien oder China).
- Aus randomisierten Kontrollstudien wird tumorprotektive Wirkung durch ausreichende Selenversorgung berichtet, wobei wiederum darauf hingewiesen wird, dass dies in China erfolgreich war, nicht jedoch in Frankreich, was darauf zurückgeführt wird, dass *offenbar* schon eine ausreichende Versorgung mit *Antioxidanzien* vorlag. Weiters wird auf die noch laufende SELECT Studie verwiesen, die bis 2012, die den Einfluss der Einnahme von täglich 200 µg Selen auf die Entstehung von Prostatakrebs prüft. Der Autor des vorliegenden Berichts findet die bisherigen Daten daraus bereits so *überzeugend, dass eine optimale Selenversorgung, gemessen am Selen-Vollblutspiegel, zur Prävention von Prostatakrebs empfohlen werden kann.* Die Daten werden nicht präsentiert und können aus der Literaturangabe (offenbar eine Konferenzpräsentation) auch nicht nachvollzogen werden. Die SELECT Studie wurde abgebrochen.
- zu Selen als Therapie von Krebserkrankungen wird aus Umfrageergebnissen bei Krebspatienten *besonderer Stellenwert* des Selen in der Einschätzung durch Krebspatienten, *guter Absicherung in der onkologischen Komplementärmedizin* postuliert. Weiters wird von *ersten Studien am Menschen* berichtet, worin für Selen eine protektive Wirkung gegenüber toxischen Nebenwirkungen der Chemotherapie belegt sei. Speziell wird auf die *verminderte Nephrotoxizität von Cisplatin gemessen an verschiedenen Enzymen im Urin, vom gebremsten Abfall der Leukozyten und abgeschwächter Phlebitis nach Zytostatika Infusion* verwiesen.
- Ein Teil befaßt sich mit Grundlagen zu Selen als Nahrungsbestandteil, ein weiterer Teil beinhaltet eine Tabelle mit 15 Studien aus 1987-2007, die auf den dokumentierten Selenmangel bei Tumorpatienten hindeuten. Die Auswahl dieser Studien ist nicht nachvollziehbar, auch ist keine Qualitätsbewertung erstellt. Auf den ersten Blick erscheint diese Auswahl sehr gemischt, sowohl in der Patientenzahl als auch in der Studienart, die textierten Aussagen beinhalten keine Zahlen. Ein weiterer Beilage Teil umfaßt eine ähnliche Aufstellung von 12 Studien zur Reduktion von Nebenwirkungen der Chemotherapie in ähnlicher Mischung wie jene zum Selenmangel bei Tumorpatienten. Das fünfte Dokument beinhaltet einen Newsletter des Laboratoire Biophytarom und enthält einen narrativen Review zu Selen und seinen Funktionen auf das Immunsystem, bei Virusinfektionen, auf die Sexual- und Reproduktionsfunktion, auf die kardiovaskuläre Funktion, auf die Gehirnfunktion und die geistige Gesundheit, auf den oxidativen Stress und Entzündungsprozesse, auf Krebs, auf die Schilddrüsenfunktion, und enthält einen Ausblick in die Zukunft, in dem

darauf gehofft wird, dass laufende Studien präzise Daten zu sicheren Limits der Selen Supplementation bieten werden.

Generell können diese Beilagen wenig zu einer wissenschaftlich objektiven Beweisgrundlage beitragen. Es müsste die vielfach gelistete Literatur erneut gelesen und ausgewertet werden, da in den Beiträgen keine nachvollziehbaren Daten gezeigt werden, die zur zusammenfassenden Aussage führen. Die Auswahl der Studien ist nicht transparent und daher müsste eine neuerliche strukturierte Suche gemacht werden, um möglichen Selektionsbias durch die Auswahl der Literatur ausschließen. Auch die Qualität der Studien müsste in die Wertung der Beweiskraft eingehen.

Diese Literatúrauswahl dient jedoch sicher zur Basisinformation und zum Aufzeigen von Informationslücken.

### **3.2.2 Systematic Reviews zu Selengabe zur Reduzierung von Nebenwirkungen bei Chemotherapie, Strahlentherapie und chirurgischen Eingriffen bei KarzinompatientInnen**

Die systematische Suche lieferte vier systematische Übersichtsarbeiten (Block 2008, Dennert 2006, Tabassum 2010 und Fritz 2011), sowie 12 Primärstudien im Update, wovon eine bereits in Fritz inkludiert ist und daher nicht doppelt erwähnt wird (Asfour 2009).

#### **3.2.2.1 Dennert 2006<sup>48</sup>**

Generelle Aussage: Im Moment bieten Forschungsergebnisse keine Basis für eine Empfehlung für oder gegen Selen-Supplementation bei Krebspatienten. Potentielle Schäden bei der Ergänzung von Spurenelementen sollten immer mit beachtet werden.

Ein Update zum Vorbericht ergab eine neue Studie sowie 39 zusätzlich inkludierte Patienten in eine der bereits berichteten Studien im Vorbericht. Insgesamt wurden in das Update zusätzliche drei Studien mit zusätzlichen 162 Patienten aufgenommen. Zwei der (neuen) RCTs untersuchten einerseits 60 Frauen nach chirurgisch behandeltem Brustkrebs mit sekundärem Lymphödem und andererseits 20 Männer und Frauen nach chirurgisch behandelten Karzinomen im Kopf- und Hals/Nackenbereich. Eine laufende Studie mit vorläufigen Ergebnissen zu 82 Patienten mit Strahlentherapie und Diarrhoe wurde ebenfalls aufgenommen. Alle Studien haben wesentliche Nachteile hinsichtlich Qualität und Bericht.

Eine Studie zu sekundärem Lymphödem berichtet eine **reduzierte Zahl wiederkehrender Erysipel-Infektionen** in der Gruppe mit Selen-Supplementation im Vergleich zur Placebo Gruppe. Die zweite Studie berichtet **reduzierte Gesichtsschwellungen** in der Selen-Gruppe innerhalb der zweiwöchigen Periode nach der Tumorresektion. Diese Ergebnisse müssen aber mit Vorsicht interpretiert werden und sind **nicht** auf andere Populationen **generalisierbar**. Die laufende Studie zu durch Strahlentherapie verursachte Diarrhoe berichtet in ersten Ergebnissen eine **niedrigere Inzidenz von Diarrhoe** bei den Teilnehmern in der Studiengruppe mit Selen Supplementation, die eine Bestrahlung im Beckenbereich erhielten, allerdings werden (noch) keine Daten präsentiert.

Kein RCT wurde gefunden, in dem der Effekt von Selen-Supplementation auf andere Therapie-assoziierte Schäden oder auf die Lebensqualität/ den Allgemeinzustand untersucht wird.

Die Autoren des Cochrane Berichts sehen unzureichende Beweise dafür,

- dass eine Selen-Supplementation die Nebenwirkungen von tumor-spezifischer Chemotherapie oder Strahlentherapie lindern kann
- dass Nebeneffekte nach Tumorresektion verbessert werden
- dass die Lebensqualität beeinflusst werden kann
- dass ein sekundäres Lymphödem reduziert werden kann

### 3.2.2.2 Block 2008<sup>49</sup>

Generelle Aussage: Dieser systematische Review aus den USA fand keine verminderten chemotherapeutischen Wirkungen bei Patienten mit Supplementation von Antioxidantien in randomisierten kontrollierten Studien. Der **fehlende Nutzen-Nachweis** aus den inkludierten Studien und das Potential zur Verringerung dosis-abhängiger Toxizität der Chemotherapie durch Antioxidantien sollten weiter untersucht werden.

In diesem Review werden Studien zu verschiedenen Antioxidantien auf ihre Wirkung während der Chemotherapie untersucht. **In nur einer der inkludierten Studien (Weijl 2004) kommt auch Selen Supplementation (100 µg) zum Einsatz**, allerdings in Kombination mit Vitamin C (1g Ascorbinsäure) und Vitamin E (400 mg als dl-alpha-Tocopherolacetat) Gabe, die Wirkung von Selen allein kann nicht extrahiert werden. In dieser Studie wurden 48 Krebs-Patienten mit Hodenkrebs (16), Osteosarkom (13), gastrointestinalen Karzinomen (6), urogenitalen Karzinomen, Karzinomen im Kopf- und Nackenbereich (5) und Melanomen (3) in zwei Gruppen (Chemotherapie mit Antioxidantienmix versus Chemotherapie mit Placebo) verglichen und keine signifikante Reduktion der Nierentoxizität, Ototoxizität berichtet, sowie **geringe Complianceraten** (46% tranken den Zusatzcocktail aus Antioxidantien oder Placebo nicht).

Inkludierte Studien zu Selen: Weijl 2004

### 3.2.2.3 Tabassum 2010<sup>50</sup>

Der Review inkludiert 22 Studien aus 1998-2009 zu "Mechanismen der Selen-Wirkung: potentielle Interaktion mit Strahlentherapie", speziell bei Prostatakarzinom. Inkludiert wurden Prostatakarzinom Vorstufen (intraepitheliale Neoplasie HGPIN bestätigt in mindestens einer von zwei Biopsien innerhalb von 18 Monaten vor der Studie). Die Studienfrage ist ob Seleneinnahme oder Einnahme von anderen Antioxidantien bei Prostatakarzinomtherapie eine "gute Sache sei.

#### **Ergebnis:**

Trotz vielversprechender in-vitro Daten besteht ein völliges Fehlen an in-vivo Studien zum Nutzen von Selen oder Selen-Kombinationen bei Chemotherapie oder Radiotherapie. Weiters existieren keine RCTs mit klinisch dokumentierte Patienten-Outcomes und/oder akuten oder langfristigen Wirkungen bei Nutzung ähnlicher Regimes. Die wenigen anekdotischen Berichte sind inkonklusiv und berichten unvollständig über die Elementkonzentrationen, die über die normale Nahrung aufgenommen werden, sowie uneinheitliche Patientenendpunkte.

#### **Anmerkungen:**

Systematische Literatursuche wird berichtet, aber die Systematik nicht gezeigt. Die referenzierte Literatur enthält zu potentieller Interaktion Selen und Radiotherapie 8 Zellstudien, 5 Studien zu DNA repair, 3 Studien zu Regulationsmechanismen und biologischen Pathways, eine Epidemiologiestudie und zwei Tierversuchsstudien.

#### 3.2.2.4 Fritz 2011<sup>51</sup>

Dieser systematische Review inkludiert eine Wirksamkeitsanalyse aus 5 RCTs, 2 Biomarker Studien, 29 Berichten und 26 Beobachtungsstudien, sowie 41 präklinischen Studien. 15 Studien an Menschen, eine Fallstudie und 36 präklinische Studien wurden die Interaktions-Analyse inkludiert. Aus diesen Nachweisen berichten die Autoren einen unterschiedlichen **chemopräventiven Effekt abhängig vom Selen-Ausgangstatus**. So kann Selen-Supplementation das Risiko für Lungenkarzinom bei niedrigen Selen-Ausgangswerten (Serum 106 ng/ml) senken, aber bei höheren Selen-Ausgangswerten ( $\geq 121.6$  ng/ml) das Risiko für Lungenkarzinom erhöhen. Gepoolte Daten aus zwei Studien ergaben für das Lungenkarzinomrisiko eine OR von 0.93 (95% confidence interval 0.61–1.43); für andere Karzinome eine OR von 1.51 (95%CI 0.70–3.24) und für die Gesamtmortalität eine OR von 0.93 (95%CI 0.79–1.10).

In der Behandlung von Patienten mit Lungenkarzinom kann die Cisplatin-induzierte Nephrotoxizität und andere Nebenwirkungen der Strahlentherapie durch Selengabe reduziert werden.

#### **Ergebnisse aus Beobachtungsstudien:**

Vier Studien zeigen einen nicht-signifikanten Trend oder unwesentlich erhöhtes Risiko bei erhöhten Gewebsselenwerten (Referenz auf Garland 1995, Goodman 2001, Ratnasinghe 2000, Menkes 1986), und eine Studie fand signifikant erhöhtes Risiko für Lungenkrebs in beiden, den höchsten und den niedrigsten Quartilen der Plasma-Selen-Konzentrationen (Jablonska 2008). Es ist schwierig, einen klaren Effekt ab einem bestimmten Cut off Wert zu determinieren, weil die Studien **verschiedene Cut-off Werte** verwenden bzw. zwei Studien gar keinen berichten. In zwei Studien wurde ein nicht-signifikant erhöhtes Risiko für Lungenkarzinom bei Serumwerten zwischen 54 und 121 ng/ml und bei Werten von 129,3 ng/ml berichtet. Jablonska berichtet ein erhöhtes Lungenkarzinomrisiko bei Personen mit 50 ng/ml (OR 1.90, 95% CI 1.30–2.77) als auch bei Personen mit Plasma Selen von 90 ng/ml (OR 10.32, 95% CI 1.88–138.2) im Vergleich zu jenen mit Werten zwischen 50-60 ng/ml.

#### **Ergebnisse aus RCTs am Menschen:**

Gepoolte Daten aus zwei Studien, der Nutritional Prevention of Cancer (NPC) Studien und der Selenium and Vitamin E Cancer Prevention (SELECT) zeigen, dass Selen keinen generellen Einfluss auf das Risiko für Lungenkarzinom hat (OR 0.93 (95% CI 0.61–1.43), das Risiko für andere Krebsarten (OR 1.51 (95% CI 0.70–3.24) und die Gesamtmortalität (OR 0.93 (95% CI 0.79–1.10) haben.

Die NPC zeigt die beste Evidenz als Studie hoher Qualität zur Untersuchung der Prävention von Krebs mit Selen-Supplementation. Es war eine Multicenterstudie, doppelt verblindet und für die Intervention von einer 200 mcg Selengabe über 4,5 Jahre bei nicht-Melanom-Hautkrebs Rückfall bei 1312 Personen designt. Die Studie konnte keine Wirksamkeit auf Hautkrebs zeigen, aber unerwartet positive Ergebnisse für die Inzidenz von anderen Krebsarten, inklusive Lungenkrebs. Analysiert wurde zu verschiedenen Zeitpunkten: nach

6,4 Jahren war die gesamte Krebsinzidenz (RR 0.63; 95% CI 0.47–0.85) und –mortalität (RR 0.50; 95% CI 0.31–0.80) signifikant reduziert, das Risiko für Lungenkrebs mit einer RR von 0.47 (95% CI 0.22–0.98). Die Gesamtmortalität war nicht signifikant reduziert (RR 0.79; 95% CI 0.61–1.02). Nach 7,4 Jahren war die gesamte Krebsinzidenz und –mortalität immer noch signifikant, jedoch eine nicht-signifikante Reduktion im Lungenkrebsrisiko. Allerdings ergab sich bei der Analyse nach Ausgangs-Serum-Selen Tertilen eine 49% ige Reduktion beim generellen Krebsrisiko im niedrigsten Tertil (bis 105,2 ng/ml), eine nicht-signifikante 30% Risikoreduktion im mittleren Tertil und eine nicht-signifikante 20% Risikoerhöhung im höchsten Tertil (ab 121,6 ng/ml). Nur im niedrigsten Tertil war der Nutzen der Selen-Gabe nach 7,9 Jahren noch signifikant (HR 0.42; 95% CI 0.18–0.96).

Im Gegensatz dazu zeigt die SELECT Studie, dass Selenomethionin allein oder in Kombination mit Vitamin E keinen signifikanten Effekt auf das Risiko, Lungenkrebs zu entwickeln, hat (Selen allein: HR 1.12 ; 95% CI 0.73–1.72; Selen und Vitamin E: HR 1.16 ; 95% CI 0.76–1.78). Die Studie war eine große randomisierte Placebo kontrollierte Multicenter Studie an 35.533 Männern vorwiegend zur Untersuchung der Prävention von Prostatakarzinom, hatte aber Lungenkarzinomraten und andere Krebsarten, Diabetes und Mortalität als Endpunkte inkludiert.

Die Linxian China Chemopräventionsstudie fand auch keinen Effekt eines niedrig dosierten Regimes einer Kombination von Betakarotin, Alpha-Tocopherol und Selen in Dosen doppelt so hoch wie in den USA empfohlen über 5,25 Jahre. Erste Ergebnispräsentationen zeigen keine signifikanten Wirkungen von Selen auf die Lungenkrebs-Wiederkehrrate, eine Sekundärtumorrate von von 1,91/4,11 pro 100 Personenjahre in der Selengruppe und von 1,36/3,66 in der Placebo Gruppe. Das Tumor freie Überleben nach fünf Jahren war 72% für die Selengruppe verglichen mit 78% für die Placebo Gruppe.

Eine Studie untersuchte die Wirksamkeit von Selen im Zusammenhang mit Cisplatin Chemotherapiegabe und fand eine reduzierte Toxizität durch Selen im Sinne reduzierter Leukopenie und Nephrotoxizität, sowie einen reduzierten Bedarf an Bluttransfusionen

(0 vs. 62+/238 mL,  $p < 0.05$  selenium vs. control group).

### **Sicherheit:**

Kontroverse Ergebnisse basierend auf großen Studien und auf Beobachtungen existieren zum Verdacht auf ein erhöhtes Diabetesrisiko durch Selen. Dies wurde in der NPC (55% erhöhtes Risiko) und in der SELECT Studie (nicht signifikant mit RR 1.07 bei 99% CI 0.94–1.22) berichtet.

Die NPC Studie berichtet auch über nicht-signifikant erhöhtes Risiko für Melanom, Blasenkrebs, Brustkrebs, Kopf- und Nackenkarzinome, Lymphome und Leukämie. Andere Studien haben diese Assoziationen nicht bestätigt.

### **Nebenwirkungen:**

Symptome von Selenüberdosierung sind Pruritus, Nagelveränderungen, brüchige Haare und Nägel und knoblauchartigen Mundgeruch. Diese Symptome werden bei Serumwerten von 1000 ng/ml berichtet, vergleichbar mit täglicher Zufuhr von 910 mcg Selen. Bei den Dosierungen, die üblicherweise in Studien verwendet werden, beschränken sich die Nebenwirkungen auf Hauterscheinungen und gastrointestinale Beschwerden. Die SELECT

Studie berichtet zudem deutlich erhöhte Raten von Alopecia (kreisrunder Haarausfall) (1.28, 99%CI 1.01–1.62) und milder bis moderater Dermatitis (RR 1.17, 1.00–1.35) in der Selengruppe und der Selen plus Vitamin E Gruppe.

### **Selen zur Chemotherapie**

Die beste Evidenzgrundlage bieten vier Studien zum Schutz gegen die Nephrotoxizität von Cisplatin durch Selengabe mindestens eine Stunde vor der Cisplatingabe. (Referenz auf Ohkawa 1988, Baldew 1989, Vermeulen 1993 und Rao 1998). In zwei Studien mit höherer Cisplatinosierung wurde besseres Überleben und eine verringerte Cisplatinresistenz beobachtet (Caffrey 2000, Satoh 1992). Diese Ergebnisse werden durch einen weiteren RCT bestätigt (Hu 1997).

Drei Studien untersuchten Selengabe gemeinsam mit Chemotherapie mit unterschiedlichen Ergebnissen: reduzierte Nierentoxizität und Leukopenie, bessere Antwort auf die Chemotherapie, bessere Immunfunktion und fehlende Irinotecan Pharmakokinetik (Hu 1997, Fakhri 2008, Asfour 2007). Keine dieser Studien berichtet über schädliche Interaktionen zwischen Selen und Chemotherapie.

### **Bestrahlung**

Einige Studien fanden positive Ergebnisse zu Selen (sodium selenite) in der Dosierung von 200-500 mcg/Tag über 10 Wochen zur Reduktion von Lymphödem (Bruns 2004, Buntzel 2002, Micke 2003, Micke 2000, Zimmermann 2005) nach Brustoperation und interstitiellem endolaryngealen Ödem nach Bestrahlung und Operation von Kopf- und Nackentumoren. Bestrahlungstherapie reduziert die Selenwerte bei gynäkologischen Tumoren, eine Selen-Substitution von 500 mcg/Tag korrigierte diesen Mangel und besserte den antioxidativen Status (Elango 2006, Mücke 2004, Buntzel 2005), weiters führt Selengabe zur Reduktion von Bestrahlungsassoziierter Diarrhoe und verbessertem Überleben (Mücke 2006). Eine kleine Studie mit Selensubstitution von 5000 mcg/Tag fand Selen wirksam zum Schutz von gesunden Zellen vor der Bestrahlung, und zeigt reduziertes Auftreten von Mucositis und Xerostomie bei Patienten mit Kopf- und Nackentumoren.

Zusammenfassung zu Selen Supplementation bei Karzinom-Therapie aus Reviews Tabelle 2 im Anhang.

## **3.3 Update aus Primärstudien zu Selen bei Karzinomtherapie**

Aus der Suche nach Primärstudien zum Update der Systematic Reviews wurden 41 Studien gefunden, 31 auf Titel- und Abstractebene exkludiert (29 behandeln Risiko/ Prävention; 1 Protokoll; 1 doppelt inkludiert – bereits in einem der Reviews) 10 inkludiert und im Volltext gelesen und hier beschrieben.

**Drei der Studien** (2RCTs – Mücke, Buntzel, eine Beobachtungsstudie - Hertz) liefern **Hinweise auf positive Selenwirkungen** (Hertz 2009, Muecke 2010, Buntzel, Riesenbeck et al. 2010). Buntzel und Mücke berichten über Patienten nach operativer Karzinomresektion und **während der Radiotherapie von reduzierten Nebenwirkungen** in der Selengruppe im Vergleich zur Placebo Gruppe. Patienten mit Karzinomen im Kopf-Nackenbereich zeigten weniger Mundtrockenheit, Dysphagie, Geschmacksverlust, aber höhere Raten an Mucositis in der Selengruppe. Patientinnen mit Zervikal- oder Uteruskarzinom zeigten weniger Diarrhoe in der Selengruppe. In beiden Studien waren die **Unterschiede statistisch nicht**



**signifikant.** Hertz 2009 berichtet über 40 konsekutiv (über neun Jahre) beobachtete und mit Selen und anderen Antioxidantien behandelte **PatientInnen mit Karzinomen im Endstadium** in einer dänischen Privatpraxis. Die PatientInnen wurden alle bis zu ihrem Tod begleitet, Endpunkt der Studie ist die **Differenz zwischen der erwarteten Mortalität und der tatsächlichen.** Dabei berichtet Hertz ein durchschnittliches erwartetes Überleben von 11,9 Monaten; ein durchschnittliches beobachtetes Überleben von 28,7 Monaten; ein mittleres höheres Überleben als erwartet (n=31) von 24,23 Monaten (SD 31; 1-120 Monate); und ein mittleres geringeres Überleben (n=10) von 6,3 Monaten (SD 6,75; 1-20 Monate).

**Zwei der Studien liefern keine Aussage** (Buntzel, Micke et al. 2010, Vidlar 2010). In beiden Studien wird Patienten mit Karzinom Selensupplementation oder Placebo verabreicht. In Buntzel 2010 wird eine danach höhere Selen-Serumkonzentration berichtet, jedoch ohne Aussage über die Auswirkungen derselben. In Vidlar 2010 werden sämtliche Blutchemiewerte in Tabellen gelistet, wobei nur das Cholesterin Veränderungen zeigt und berichtet werden. Die Lebensqualität wird im Ergebnis als verbessert berichtet, die Daten dazu nicht dargestellt.

**Zwei Studien** behandeln die Thematik der **Sekundärprävention für eine Tumorentwicklung bei bereits vorhandenem Vorstadium** bzw. diagnostizierter lokalisierter Form (Fleshner 2010, Stratton 2010) und berichten beide, dass die Prävention von Prostatakarzinom bei bereits diagnostizierten Vorstufen **nicht mit Selengabe unterstützt werden kann.** Beide berichten über Ereignisse in der Selengruppe (höhere Zahl kardiovaskulärer Ereignisse in Fleshner; höhere PSA Werte in der 800µg Selengruppe bei hohem Selenausgangswert in Stratton).

**Drei der Studien liefern Basiswissen** (Tsavachido 2009, Kim 2012, Kazi 2012). Kim berichtet, dass **bei Lebererkrankungen** (konkret bei Hepatitis und Hepatom) die **Selenwerte** im Vergleich zu gesunden Probanden **deutlich geringer** sind. Kazi beschreibt einen **inversen Zusammenhang zwischen essentiellen und toxischen Elementen im Blut** (Selen und Zink versus Arsen und Kadmium), wobei die Substitution essentieller Elemente (konkret Selen und Zink) die Konzentrationen von toxischen Elementen (konkret Arsen und Kadmium) senken können. Tsavachido beschreibt eine Methode zum Nachweis genetischer Expressionen durch Selen-Vitamin E Supplementation bei Patienten mit Prostatakarzinom, limitiert in der Diskussion jedoch die Verwertbarkeit für Vorhersagen über den Verlauf.

Tabelle 1 Übersichtstabelle zu den Primärstudien im Update im Anhang.

### **3.4 Gemeinsame Evaluierung der Studien aus systematischen Reviews und Primärstudien im Update zu Selengabe bei diagnostiziertem Karzinom und Chemo- oder Strahlentherapie nach verschiedenen Endpunkten**

In diese Analyse wurden nur die drei systematic Reviews (Dennert 2006, Fritz 2011, Block 2008) und die drei Primärstudien aus dem Update (Hertz 2009, Mücke 2010, Buntzel 2010) zu Selengabe während oder nach Krebstherapie herangezogen. Aus den drei systematic Reviews wurden nur jene Studien verwendet, die entweder Selengaben untersuchten (in Block 2008 nur die Studie von Weijl 2004; in Dennert 2006 nur die beiden abgeschlossenen RCTs Zimmermann 2005 und Kasseroller 1998; in Fritz 2011 nur die abgeschlossenen

Studien an Patienten Asfour 2007, Bruns 2004, Buntzel 2002, Buntzel 2005, Elango 2006, Hu 1997, Micke 2000, Micke 2003 und Mücke 2006)

Exkludiert wurden folgende Einzelstudien:

Studie	In Review	Exklusionsgrund
Baklew 1989	Fritz 2011	mice
Caffrey 2000	Fritz 2011	mice
Fakih 2006	Fritz 2011	Phase I Studie
Fakih 2008	Fritz 2011	Phase I Studie
Ohkawa 1988	Fritz 2011	mice
Rao 1998	Fritz 2011	mice and rats
Satoh 1992	Fritz 2011	mice
Vermeulen 1993	Fritz 2011	rats
Mücke 2007	Dennert 5037	ongoing RCT
Mucke 2004	Fritz 2011	RCT_ first results of Phase III study

### 3.4.1 Endpunkt Selenkonzentration

Drei Studien (Elango 2006, Mücke 2006 und Mücke 2010) berichten über signifikant gestiegene Selen-Serumkonzentrationen nach Selengabe im Vergleich zu keiner Selengabe.

### 3.4.2 Endpunkt "Therapieantwort"

Zwei Studien berichten keine Unterschiede in der Chemotherapie-Therapieantwort (Weijl 2004 in Block 2008) und eine verbesserte Therapieantwort (60% versus 40%) in der Selengruppe (Asfour 2007 in Fritz 2011). Dabei wird als Therapieantwort eine teilweise oder komplette Tumorremission gewertet.

Weijl 2004 in Block 2008 berichtet bei 48 Patienten mit verschiedenen malignen Tumoren (testikular (16), Osteosarkom (13), GI (6), urogenital (5), head & neck (5), Melanom (3)) *complete response or complete remission* bei 36% der Chemotherapie (Cisplatin) + Antioxidantiengruppe [oral vitamin C (1g, l-ascorbin acid), vitamin E (400mg, as dl-alpha-tocopherol-acetate) and selenium (100µg)] versus 26% in der Chemotherapie (Cisplatin) + Placebo Gruppe und *partial remissions* bei 44% der Chemotherapie + Antioxidantiengruppe [oral vitamin C (1g, l-ascorbin acid), vitamin E (400mg, as dl-alpha-tocopherol-acetate) and selenium (100µg)] versus 48% in der Chemotherapie + Placebo Gruppe. Allerdings wird eine schlechte Compliance wahrgenommen (46% der Studiengruppe-Patienten tranken das Antioxidantiengemisch nicht) und mehr Patienten in der Studiengruppe erhielten optimale Dosierungen von Cisplatin.

Asfour 2007 in Fritz 2011 berichtet bei 50 neu diagnostizierten Patienten mit non-Hodgkin Lymphom eine *complete response rate* von 60% in der Gruppe mit Standard Chemotherapie + Natriumselenit 0,2 mg kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup> (für 30 Tage) versus 40% in der Standard Chemotherapiegruppe ohne Natriumselenit.

### 3.4.3 Endpunkt Überlebenszeit

Vier Studien (Hertz 2009, Asfour 2007, Mücke 2006, Mücke) berichten einen Zusammenhang zwischen Überlebenszeit und Antioxidantiengabe.

Hertz 2009, eine Beobachtungsstudie an 41 Patienten mit Karzinomen im Endstadium berichtet eine beobachtete Überlebenszeit von durchschnittlich 28,7 Monaten versus einer erwarteten (fiktive Kontrollgruppe) Überlebenszeit von 11,9 Monaten, und damit einen mittleren Benefit von 16,8 Monaten.

Asfour 2007 berichtet in einem RCT eine mittlere Überlebenszeit von 21,8 Monaten (SD 1,41) für die Patienten der Studiengruppe und von 19,7 (SD 1,95) für die Kontrollgruppe, also einen mittleren Benefit von 2,1 Monaten bei Patienten mit neu diagnostizierten non-Hodgkin Lymphomen.

Mücke 2006 berichtet über 77 Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren (Beckenbereich) eine 4-Jahres-Überlebensrate von 96% in der Studiengruppe und 71,6% in der Kontrollgruppe.

Mücke 2010 berichtet über eine mittlere erkrankungsfreie Überlebenszeit von 49 Monaten (0-75) und eine 5-Jahres-Krankheitsfreie Überlebensrate von 80,1% in der Studiengruppe und 83,2% in der Kontrollgruppe. Das generelle Überleben war bei einem mittleren Follow-up von 51 Monaten (6-75) 91,9% in der Selengruppe und 83,1% in der Kontrollgruppe. Beide Überlebensraten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

### 3.4.4 Endpunkt Nebenwirkungen

Ein RCT berichtet weniger Nebenwirkungen der Tumorbehandlung bei Selensupplementierung, aber statistisch nicht signifikante Unterschiede (Buntzel 2010), ein RCT berichtet signifikant weniger Diarrhoe bei nicht signifikanten Unterschieden sonstiger Endpunkte (Mücke 2010), ein RCT berichtet signifikante Unterschiede im Vorteil für die Selengruppe gemessen an verschiedenen Blutparametern (Blutbild, Nierentoxizität) (Hu 1997).

Drei Beobachtungsstudien berichten verbesserte Lebensqualitätswerte und weniger notwendige Tracheostomien aufgrund von endolaryngealem Ödem bei Kopf-Nackentumoren. (Bruns 2004, Buntzel 2002, Micke 2003 in Fritz 2011).

Drei kontrollierte Studien (Kasseroller 1998, Zimmermann 2005 in Denner 2006, Buntzel 2005 in Fritz) beschreiben reduzierte Nebenwirkungen der Karzinomtherapie durch Selen/Antioxidantiengabe ohne Datenangaben und mit unklarem Biasrisiko.

Buntzel 2010 (RCT) beobachtete bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Nackengebiet in der Selengruppe vs. Kontrollgruppe: Dysphagie 22,7% vs. 35,3%; Geschmacksverlust 22,7% vs. 47,1%; Mundtrockenheit 22,7% vs. 23,5%; Stomatitis 36,4% vs. 23,5%. Ein statistischer Trend wurde nur für den Geschmacksverlust erkannt ( $p=0,172$ ). Der teilweise deutliche Anstieg bei Mucositis in der Selengruppe bleibt unerwähnt in der Zusammenfassung, die Studie enthält kein COI (conflict of interest) Statement, Nachteile von Selen werden nicht berichtet.

Mücke 2010 berichtet eine Rate an Karzinompatienten (nach der chirurgischen Behandlung und während der Strahlentherapie 11 Zervikal Karzinome, 70 Uteruskarzinome) mit Diarrhoe Grade 2 oder höher nach Common Toxicity Criteria (version 2) von 20,5% (Selen) versus 44,5% (Kontrollgruppe). Andere Blutparameter, der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, und die selbst berichtete Lebensqualität unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Patienten wurden randomisiert und voruntersucht bzw. vorinformiert. Die Dokumentation über Stuhlhäufigkeit und -konsistenz erfolgte durch die Patienten selbst, die NICHT verblindet waren (Kontrollgruppe erhielt kein Placebo, sondern gar nichts). Im Ergebnis ist der einzige deutliche Unterschied in der Zuordnung der Diarrhoe nach CTC Grade (Tabelle 3) zwischen 0 und 1, wobei erst ab Grade 1 relevante Intoxizität angenommen wird. Einer der Ko-Autoren ist von biosyn Arzneimittel GmbH, dessen Selenase (R) verwendet wurde.

Hu 1997 berichtet über 41 Karzinompatienten einen Vergleich zwischen Gruppe A (20 Patienten mit Selensubstitution im ersten Chemotherapie Zyklus als Studiengruppe und ohne Selengabe im zweiten Chemotherapie Zyklus als Kontrollgruppe) und Gruppe B (21 Patienten ohne Selengabe im ersten Chemotherapie Zyklus und mit Selensubstitution im zweiten Chemotherapie Zyklus). Ergebnisse: die Leukozytenzahl war bei Selensubstitution signifikant höher (Se  $3.35 \pm 2.01$  vs. Control  $2.31 \pm 1.38 [ \times 10^9 ] / L$ ,  $p < 0.05$ ); der Verbrauch von GCSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) war signifikant geringer (Se  $110.1 \pm 82.2$  vs. Control  $723.6 \pm 192.6$  IU,  $p < 0.05$ ); die Zahl der notwendigen Bluttransfusionen war geringer (Se 0 vs. Control  $62 \pm 38$  mL,  $p < 0.05$ ); die Nephrotoxizität von Cisplatin (gemessen an Urinenzymen NAG, GGT, AAP, LAP, and ALP) war signifikant geringer. Es wurden keine Nebenwirkungen durch Seleno-Kappacarrageenan beobachtet.

Drei Beobachtungsstudien (Bruns 2004, Buntzel 2002, Micke 2003 in Fritz 2011) berichten in unterschiedlichen Publikationen über die gleichen Patienten mit Karzinomen im Kopf-Nackenbereich: 75% der Patienten mit Selensubstitution zeigten eine Verbesserung des Miller score um eine oder mehr Stufen, und eine Verbesserung der Lebensqualität (QoL gemessen auf der VAS) um 4,4 Punkte. Von 20 Patienten mit endolaryngealem Ödem war bei 13 primär keine Tracheostomie notwendig, 5 bekamen eine vorübergehende und 2 endständige Tracheostomie. Erysipele traten keine auf. Eine Beobachtungsstudie (Micke 2000) zeigt bei 13 Patienten (mit Lymphödemen der Extremitäten nach Chemo- oder Radiotherapie oder durch Tumorkompression) eine mittlere Umfangreduktion des Lymphödems um 33% im Vergleich zur gesunden Seite, eine Besserung des Skin Folds Index um 1.3 Punkte; 10 von 14 Patienten zeigten Verbesserung um mehr als 1 Grad anhand des five-item score; die VAS Selbstbewertung minus zeigt 3.2 Punkte. Es wurden keine Erysipele beobachtet, gute Toleranz berichtet. Die geringe Studienpopulation erreicht keine Signifikanz-Power.

Drei kontrollierte Studien (Kasseroller 1998, Zimmermann 2005 in Denner 2006, Buntzel 2005 in Fritz) beschreiben reduzierte Nebenwirkungen der Karzinomtherapie durch Selen/Antioxidantiengabe als geringeres Erysipel-Wiederauftreten bei einseitigem Lymphödem im Arm nach Mastektomie bei 57 Patienten (Kasseroller 1998 in Dennert 2006), als Heftigkeit der Diarrhoe bei 20 Patienten mit Karzinombehandlungen des Zungengrunds und des Mundbodens (Zimmermann 2005 in Dennert 2006), und als geringeres Auftreten von Nebenwirkungen bei der Karzinombehandlung bei 100 Patienten mit Karzinomen im Kopf- und Nackenbereich (Buntzel 2005 in Fritz 2011), ohne Daten und mit unklarem Biasrisiko qualifiziert in den Reviews von Fritz 2011 und Dennert 2006.



Tabelle 4 im Anhang zeigt eine Übersicht nach Outcomes.

### 3.5 Überprüfung der Qualität der Studien

Die Farbzuzuordnung soll die rasche Einordnung der Qualität fördern und bedeutet:

grün – gute Qualität

gelb – mittlere Qualität

rot - Qualitätsmangel

Primärstudien zu Selen bei diagnostiziertem Karzinom

Studie	Gruppenzuordnung	Verblindung	Inkomplette Outcome Daten	Selektives Berichten	Andere potentielle Bias Möglichkeiten
Hertz 2009	Keine Gruppen, Beobachtungsstudie	Keine	Daten vollständig und transparent berichtet	Ergebnisse werden sachlich in beide Richtungen berichtet	keine
Mücke 2010	Randomisierung und Daten Monitoring erfolgten durch eine "unabhängige Person". Keine weiteren Angaben	Keine Angaben	Kein Hinweis auf inkomplette Daten, Selenlevel als Mittelwerte angegeben	Alle Outcomes werden berichtet.	Zuordnung zu Diarrhoe Grad 0-1
Buntzel 2010	"randomisiert" (keine Details). Das Monitoring erfolgte durch den Sponsor	Keine Angaben	Kein Hinweis auf inkomplette Daten.	Alle Outcomes werden berichtet.	Sponsor: biosyn Arzneimittel GmbH, Feldbach, Germany

Systematic Reviews zu Selen bei diagnostiziertem Karzinom

Systematic Review	Systematische Suche in mehreren Datenbanken	Umfassende Methodenbeschreibung (Inklusion/Exklusion; Qualität, Flow chart)	Übersichtstabelle mit Studiencharakteristika	Qualitätsbewertung	Andere potentielle Bias Möglichkeiten
Dennert 2006	Cochrane Pain, Palliative & Supportive	Cochrane Methodik	S15-23	Tabelle 1 (Jadad Score 1-	Keine

	Care Trials Register, the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, SIGLE, Cancerlit, CCMed, the German online register for cancer trials, the ISRCTN, the mRCT, the NCI Clinical Trials register databases			8)	
<b>Block 2008</b>	MEDLINE, Cochrane, CinAhl, AMED, AltHealthWatch and EMBASE databases	Ja	Tabelle 2	Jadad Score 1-5)	Keine
<b>Fritz 2011</b>	Pubmed, EMBASE, CINAHL, AltHealthWatch, Cochrane, and the National Library of Science and Technology	Ja	Teilweise (Tabellen 2 bis 5)	Fehlt im Bericht für einige Studien	keine

## 4 Diskussion

Die Arbeit führt primär durch Grundlagen zu Selen als Spurenelement und durch eine Vielzahl von Studien zu Selen-Supplementierung im Zusammenhang mit Karzinomen, wobei zahlreiche Berichte auf Tumorprävention mit Selen fokussieren. Hierbei zeigt sich, dass Selensupplementierung bei Personen mit geringer Selenversorgung durch die Nahrung und daraus resultierenden niedrigen Blut-Selen-Konzentrationen von Selenzufuhr auch

hinsichtlich Karzinomentwicklung profitieren können, während eine unkontrollierte Selen-Supplementierung zu überhöhten Blut-Selen-Konzentrationen führen und dann keine protektive oder sogar schädigende Auswirkungen auf die Karzinomentwicklung entwickeln kann.

Die eigentliche Studienfrage war jedoch der Nutzen von Selen-Supplementierung bei bestehenden Karzinomen.

Dazu wurden vier systematische Übersichtsarbeiten mit drei weiteren Primärstudien aus der Update-Suche ergänzt, wobei aus den systematischen Reviews jeweils nur die Studien herangezogen wurden, die Selen oder Selen+Vitamingabe (Antioxidantiengabe) untersuchten.

Zur Selen-Supplementierung zur verbesserten Verträglichkeit der Krebstherapie berichten 4 systematische Reviews (Fitz 2011 – Prävention und Behandlung, Dennert 2006, Block 2008, Tabassum 2010)

- erste Hinweise auf die Reduktion dosis-bedingter Toxizitäten durch Gabe von Antioxidantien (Block 2008)
- In der Krebsbehandlung von Lungenkrebs kann die Nephrotoxizität der Chemotherapie bzw. Nebenwirkungen der Bestrahlung reduziert werden (Fritz 2011)
- Im Moment bieten Forschungsergebnisse keine Basis für eine Empfehlung für oder gegen Selen-Supplementation bei Krebspatienten. Potentielle Schäden bei der Ergänzung von Spurenelementen sollten immer mit beachtet werden. (Dennert 2006)
- Trotz vielversprechender in-vitro Daten besteht ein völliges Fehlen an in-vivo Studien zum Nutzen von Selen oder Selen-Kombinationen bei Chemotherapie oder Radiotherapie. Weiters existieren keine RCTs mit klinisch dokumentierten Patienten-Outcomes und/oder akuten oder langfristigen Wirkungen bei Nutzung ähnlicher Regimes. Die wenigen anekdotischen Berichte sind inkonklusiv und berichten unvollständig über die Elementkonzentrationen, die über die normale Nahrung aufgenommen werden, sowie uneinheitliche Patientenendpunkte (Tabassum 2010)

Aus den systematischen Reviews wurden 12, aus der Update-Suche 3 Primärstudien zu Selengabe bei bestehendem Karzinom zu verschiedenen Endpunkten weiter analysiert.

- Drei Studien (Elango 2006, Mücke 2006 und Mücke 2010) berichten über signifikant gestiegene **Selen-Serumkonzentrationen** nach Selengabe im Vergleich zu keiner Selengabe.
- Zwei Studien berichten keine Unterschiede in der Chemotherapie-**Therapieantwort** (Weijl 2004 in Block 2008) und eine verbesserte Therapieantwort (60% versus 40%) in der Selengruppe (Asfour 2007 in Fritz 2011).
- Vier Studien (Hertz 2009, Asfour 2007, Mücke 2006, Mücke 2010) berichten einen Zusammenhang zwischen **Überlebenszeit** und Antioxidantiengabe, wobei vor allem ein Lebenszeitgewinn von einigen Monaten im Endstadium (Hertz 2009) und bei non-Hodgkin Lymphomen (Asfour 2007) gezeigt wird, eine verbesserte 4-Jahres- (Mücke 2006), nicht jedoch 5-Jahresüberlebenszeit ohne Rezidiv (Mücke 2010) bei Unterleibskarzinomen.



- Ein RCT berichtet weniger **Nebenwirkungen der Tumorbehandlung** bei Selensupplementierung, aber statistisch nicht signifikante Unterschiede (Buntzel 2010), ein RCT berichtet signifikant weniger Diarrhoe bei nicht signifikanten Unterschieden sonstiger Endpunkte (Mücke 2010), ein RCT berichtet signifikante Unterschiede im Vorteil für die Selengruppe gemessen an verschiedenen Blutparametern (Blutbild, Nierentoxizität) (Hu 1997).
- Drei Beobachtungsstudien berichten verbesserte Lebensqualitätswerte und weniger notwendige Tracheostomien aufgrund von endolaryngealem Ödem bei Kopf-Nackentumoren. (Bruns 2004, Buntzel 2002, Micke 2003 in Fritz 2011).
- Drei kontrollierte Studien (Kasseroller 1998, Zimmermann 2005 in Denner 2006, Buntzel 2005 in Fritz) beschreiben reduzierte Nebenwirkungen der Karzinomtherapie durch Selen/ Antioxidantiengabe ohne Datenangaben und mit unklarem Biasrisiko.

In den Studien zu Selen-Supplementation im Rahmen der Krebsbehandlung wurden nur Patienten mit erniedrigten Selen-Serum-Konzentrationen inkludiert und die Serum-Selen-Werte kontrolliert.

Keine der Studien zu Selen-Supplementierung im Rahmen der Krebsbehandlung erwähnt die Selenzufuhr über die Nahrung oder eine gezielte Abstimmung von Selenzufuhr und Nahrung.

## 5 Fazit

Selen ist ein wichtiges Spurenelement, das üblicherweise (in Europa) über die Nahrung in ausreichender Menge zugeführt werden und im Zusammenspiel mit anderen Antioxidantien Toxine neutralisieren kann.

Epidemiologische Studien zeigen unerwünschte Auswirkungen (im Zusammenhang mit Karzinomentstehung) sowohl von zu niedriger als auch von zu hoher Selenaufnahme, vor allem untermauert von Studien aus Ländern mit systematisch geringerer (China) oder erhöhter (USA) Selenaufnahme über die Nahrung. In Europa ist dies üblicherweise nicht der Fall.

Für die Selen-Supplementierung bei Karzinompatienten mit niedrigen Serum-Selen-Konzentrationen während Chemo- oder Strahlentherapie zeigen einige Studien Hinweise auf mögliche Reduktionen von Nebenwirkungen der Karzinomtherapien, was die Lebensqualität in dieser Zeit verbessern kann.

## 6 Implikationen für die Praxis

- Für eine Selen-Supplementation als Karzinom-Prävention sind die Nachweise aus Studien nicht ausreichend
- Für eine kontrollierte Selen-Supplementation (bei niedrigen Serum-Selen-Konzentrationen) während der Zeit der Chemo- oder Strahlentherapie gibt es Hinweise auf Nutzen im Sinne von Nebenwirkungsreduktion

- Über den Einfluss der Selenzufuhr über die Nahrung und Selen-Nahrungsergänzungsmittel kann keine Aussage gemacht werden, da dies in keiner der gelesenen Studien thematisiert wird

## **7 Interessenskonflikt**

Die Autorin ist Angestellte beim Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger. Die Bearbeitung erfolgt aus Sicht der Sozialversicherung (Krankenversicherung) entsprechend den Rahmenbedingungen des §133 (2) ASVG (Krankenbehandlung muss ausreichend und zweckmäßig sein und soll das Maß des Notwendigen nicht überschreiten) durchgeführt.

Der Wissensgewinn erfolgt weisungsunabhängig und frei von parteilichen oder politischen Einflussnahmen.

## 8 Anhang 1

Tabelle 2 Zusammenfassung zu Selen Supplementation bei Karzinom-Therapie aus Reviews

Titel	Autoren	Quelle	Thema	Kategorie	Jahr	Land	Ergebnisse	Übersetzung
Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials.	Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C.	Int J Cancer. 2008 Sep 15;123(6):1227-39. doi: 10.1002/ijc.23754.	chemotherapeutic toxicity	cancer	2008	USA	This review provides the first systematically reviewed evidence that antioxidant supplementation during chemotherapy holds potential for reducing dose-limiting toxicities. However, well-designed studies evaluating larger populations of patients given specific antioxidants defined by dose and schedule relative to chemotherapy are warranted.	Therapiebegleitung (Chemotherapie): erste Hinweise auf die Reduktion dosisbedingter Toxizitäten durch Gabe von Antioxidantien
Selenium for preventing cancer.	Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, Vinceti M, Zeegers MP, Horneber M.	Cochrane Database Syst Rev. 2011 May 11;(5):CD005195. doi: 10.1002/14651858.CD005195.pub2.	preventing cancer	cancer	2011	UK	In epidemiologic data, we found a reduced cancer incidence (summary odds ratio (OR) 0.69 (95% confidence interval (CI) 0.53 to 0.91) and mortality (OR 0.55, 95% CI 0.36 to 0.83) with higher selenium exposure. Cancer risk was more pronouncedly reduced in men (incidence: OR 0.66, 95% CI 0.42 to	Epidemiologie: geringere Krebsinzidenz und -Mortalität bei höherer Selen-Exposition, höhere Ausprägung bei Männern. Kein protektiver Effekt von Selen-Supplementierung auf Prostatakrebs oder nicht-melanom-

Titel	Autoren	Quelle	Thema	Kategorie	Jahr	Land	Ergebnisse	Übersetzung
							1.05) than in women (incidence: OR 0.90, 95% CI 0.45 to 1.77). These findings have potential limitations due to study design, quality and heterogeneity of the data, which complicated the interpretation of the summary statistics. The RCTs found no protective efficacy of selenium yeast supplementation against non-melanoma skin cancer or L-selenomethionine supplementation against prostate cancer. Study results for the prevention of liver cancer with selenium supplements were inconsistent and studies had an unclear risk of bias. The results of the Nutritional Prevention of Cancer Trial (NPCT) and SELECT raised concerns about possible harmful effects of selenium supplements.	Hautkrebs. Unklare Resultate zur Prävention von Leberkrebs mit Selensupplement. Sorge über schädliche Effekte der Selen-Supplementierung
Effects of selenium supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials.	Lee EH, Myung SK, Jeon YJ, Kim Y, Chang YJ, Ju W, Seo HG, Huh BY.	Nutr Cancer. 2011 Nov;63(8):1185-95. doi: 10.1080/01635581.2011.607544. Epub 2011 Oct 17.	cancer Prävention	cancer	2011	USA	In a random-effects meta-analysis of all 9 RCTs, selenium supplementation alone was found to have an overall preventive effect on cancer incidence [relative risk (RR) = 0.76; 95% confidence interval	alleinige Selen-Supplementierung zeigte in der Meta-Analyse einen generellen präventiven Effekt auf die Krebsinzidenz. Subgruppen-

Titel	Autoren	Quelle	Thema	Kategorie	Jahr	Land	Ergebnisse	Übersetzung
							(CI) = 0.58-0.99]. Among subgroup meta-analyses, the preventive effect of selenium supplementation alone on cancer was apparently observed in populations with a low baseline serum selenium level (<125.6 ng/mL) (RR = 0.64; 95% CI = 0.53 to 0.78; I(2) = 45.5%; n = 7) and in high-risk populations for cancer (RR = 0.68; 95% CI = 0.58 to 0.80; I(2) = 41.5%; n = 8). The meta-analysis of randomized controlled trials indicates that there is possible evidence to support the use of selenium supplements alone for cancer prevention in the low baseline serum selenium level population and in the high-risk population for cancer.	Metaanalyse zeigt, dass der Effekt durch Studien mit Populationen mit niedrigen Selen-Ausgangswerten und hohem Krebsrisiko entstehen.
Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation.	Cooper K, Squires H, Carroll C, Papaioannou D, Booth A, Logan RF, Maguire C, Hind D, Tappenden P.	Health Technol Assess. 2010 Jun;14(32):1-206. doi: 10.3310/hta14320.	Chemoprevention of colorectal cancer	crc	2010	UK	In the general population there was no difference in incidence of CRC (RR 1.00, 95% CI 0.88 to 1.13) with antioxidant use compared with no antioxidant use.	Kein Unterschied in der Inzidenz von CRC durch Antioxidantiengabe oder keine Antioxidantiengabe.

<b>Titel</b>	<b>Autoren</b>	<b>Quelle</b>	<b>Thema</b>	<b>Kategorie</b>	<b>Jahr</b>	<b>Land</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>Übersetzung</b>
Selenium and colorectal adenomas risk: a meta-analysis.	Ou Y, Jiang B, Wang X, Ma W, Guo J.	Nutr Cancer. 2012;64(8):1153-9. doi: 10.1080/01635581.2012.722248.	colorectal adenomas risk	crc	2012	USA	The overall OR of highest selenium level to lowest for colorectal adenomas is 0.67 (95% CI: 0.55-0.81). Heterogeneity was moderate among the pooled studies (P = 0.05 for the Q test, I (2) = 48%). These results suggested a protective effect of selenium for colorectal adenomas.	Es wird ein protektiver Effekt von Selen auf die Entstehung von kolorektalen Adenomen vermutet.

Titel	Autoren	Quelle	Thema	Kategorie	Jahr	Land	Ergebnisse	Übersetzung
Selenium and lung cancer: a systematic review and meta analysis.	Fritz H, Kennedy D, Fergusson D, Fernandes R, Cooley K, Seely A, Sagar S, Wong R, Seely D.	PLoS One. 2011;6(11):e26259. doi: 10.1371/journal.pone.026259. Epub 2011 Nov 4.	lung cancer	lung	2011	USA	Based on available evidence, there appears to be a different chemopreventive effect dependent on baseline selenium status, such that selenium supplementation may reduce risk of lung cancers in populations with lower baseline selenium status (serum <106 ng/mL), but increase risk of lung cancers in those with higher selenium ( $\geq 121.6$ ng/mL). Pooling data from two trials yielded no impact to odds of lung cancer, OR 0.93 (95% confidence interval 0.61-1.43); other cancers that were the primary endpoints of these trials, OR 1.51 (95%CI 0.70-3.24); and all-cause-death, OR 0.93 (95%CI 0.79-1.10). In the treatment of lung cancers, selenium may reduce cisplatin-induced nephrotoxicity and side effects associated with radiation therapy.	der präventive Effekt von Selen ist abhängig vom Selen-Ausgangswert, eine Selen-Substitution in dieser Population (<106ng/ml im Serum) kann das Risiko für Lungenkrebs senken, aber bei Personen mit hohem Selen-Ausgangswert (>121.6 ng/ml) erhöhen. Gepoolte Analysen zeigen keinen Einfluss auf Lungenkrebsinzidenz, generelle Krebsinzidenz oder generelle Mortalität. In der Krebsbehandlung von Lungenkrebs kann die Nephrotoxizität der Chemotherapie bzw. Nebenwirkungen der Bestrahlung reduziert werden.

Titel	Autoren	Quelle	Thema	Kategorie	Jahr	Land	Ergebnisse	Übersetzung
Drugs for preventing lung cancer in healthy people.	Cortes-Jofre M, Rueda JR, Corsini-Munoz G, Fonseca-Cortes C, Caraballoso M, Bonfill Cosp X.	Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10:CD002141. doi: 10.1002/14651858.CD002141.pub2.	preventing lung cancer	lung	2012	UK	For people not at high risk of lung cancer and compared to placebo, none of the supplements of vitamins or minerals (including selenium, Anm.) or their combinations resulted in a statistically significant difference in lung cancer incidence or mortality	Supplementierung von Vitaminen oder Mineralstoffen (inklusive Selen, Anm.) zeigt bei Personen ohne erhöhtes Lungenkrebsrisiko im Vergleich zu Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Krebsinzidenz oder -Mortalität
Efficacy of antioxidant vitamins and selenium supplement in prostate cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Jiang L, Yang KH, Tian JH, Guan QL, Yao N, Cao N, Mi DH, Wu J, Ma B, Yang SH.	Nutr Cancer. 2010;62(6):719-27. doi: 10.1080/01635581.2010.494335.	prostate cancer Prävention	prostate	2010	UK	Meta-analysis showed that no significant effects of supplementation with beta-carotene (RR 0.97, 95% CI 0.90-1.05) (3 trials), vitamin C (RR 0.98, 95% CI 0.91-1.06) (2 trials), vitamin E (RR 0.96, 95% CI 0.85-1.08) (5 trials), and selenium (RR 0.78, 95% CI 0.41-1.48) (2 trials) versus placebo on prostate cancer incidence. The mortality of prostate cancer did not differ significantly by supplement of beta-carotene (RR 1.19, 95% CI 0.87 -1.65) (1 trial), vitamin C (RR 1.45, 95%CI 0.92-2.29) (1 trial), vitamin E (RR 0.85, 95%CI 0.58-1.24) (2 trials), and selenium (RR 2.98, 95% CI 0.12-73.16) (1 trial).	Kein signifikanter Effekt von Selengabe im Vergleich zu Placebo auf die Prostatakrebsinzidenz oder die Mortalität aufgrund von Prostatakrebs



Titel	Autoren	Quelle	Thema	Kategorie	Jahr	Land	Ergebnisse	Übersetzung
Selenium and prostate cancer: systematic review and meta-analysis.	Hurst R, Hooper L, Norat T, Lau R, Aune D, Greenwood DC, Vieira R, Collings R, Harvey LJ, Sterne JA, Beynon R, Savovic J, Fairweather-Tait SJ.	Am J Clin Nutr. 2012 Jul;96(1):111-22. doi: 10.3945/ajcn.111.033373. Epub 2012 May 30.	prostate cancer	prostate	2012	USA	Three high-quality studies included in the meta-analysis of toenail selenium and cancer risk indicated a reduction in prostate cancer risk (estimated RR: 0.29; 95% CI: 0.14, 0.61) with a toenail selenium concentration between 0.85 and 0.94 mug/g.	Epidemiologie: Reduktion des Prostatakrebsrisikos um 71% (RR 0.29) bei Selengehalt der Zehennägel zwischen 0.85 und 0.94 mug/g
Selenium and bladder cancer risk: a meta-analysis.	Amaral AF, Cantor KP, Silverman DT, Malats N.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Sep;19(9):2407-15. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0544. Epub 2010 Aug 31.	bladder cancer risk	bladder	2010	USA	Overall, the risk of bladder cancer was inversely associated with elevated levels of selenium according to a random-effects model (mOR = 0.61; 95% CI, 0.42-0.87). The mORs were 0.95 (95% CI, 0.69-1.27) and 0.55 (95% CI, 0.32-0.95) among men and women, respectively. Sex, type of sample specimen, smoking status, and study design were found to be potential sources of heterogeneity.	Epidemiologie: niedrigeres Risiko von Blasenkrebs bei höheren Selenspiegeln, deutlichere Reduktion des Risikos bei Frauen

Titel	Autoren	Quelle	Thema	Kategorie	Jahr	Land	Ergebnisse	Übersetzung
Ingestion of selenium and other antioxidants during prostate cancer radiotherapy: a good thing?.	Tabassum A, Bristow RG, Venkateswaran V.	Cancer Treat Rev. 2010 May;36(3):230-4. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.12.008. Epub 2010 Jan 15.	prostate cancer	prostate	2010	Kanada	in summary, there are very few in vitro studies and practically no in vivo studies, which can direct clinical staff and patients as to the use of antioxidants during cytotoxic therapeutic procedure. Although in vitro data are provocative, there is a complete lack of in vivo studies using selenium in combination with either radiotherapy or chemotherapy. Furthermore, there are no randomized clinical documenting patient outcome, and or acute and late effects using similar regimens. The few anecdotal reports are inconclusive and suffer from lack of, poor recording of agent concentration ingested and varied endpoints for patient outcome.	Trotz vielversprechender in-vitro Daten besteht ein völliges Fehlen an in-vivo Studien zum Nutzen von Selen oder Selen-Kombinationen bei Chemotherapie oder Radiotherapie. Weiters existieren keine RCTs mit klinisch dokumentierte Patienten-Outcomes und/oder akuten oder langfristigen Wirkungen bei Nutzung ähnlicher Regimes. Die wenigen anekdotischen Berichte sind inkonklusiv und berichten unvollständig über die Elementkonzentrationen, die über die normale Nahrung aufgenommen werden, sowie uneinheitliche Patientenendpunkte.

<b>Titel</b>	<b>Autoren</b>	<b>Quelle</b>	<b>Thema</b>	<b>Kategorie</b>	<b>Jahr</b>	<b>Land</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>Übersetzung</b>
Efficacy of antioxidant vitamins and selenium supplement in prostate cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Jiang L, Yang KH, Tian JH, Guan QL, Yao N, Cao N, Mi DH, Wu J, Ma B, Yang SH.	Nutr Cancer. 2010;62(6):719-27. doi: 10.1080/01635581.2010.494335.	prostate cancer Prävention	prostate	2010	China	pooled results how no significant effect of supplementation with selenium (RR 0,78, 95% CI 0,41-1,48) compared with placebo for incidence of prostate carcinoma; prostate cancer mortality no significantly different with Selen (RR 2,98, 95% CI 0,12-73,16).	Die Autoren schließen daraus, dass Antioxidantien die Inzidenz und Mortalität von Prostatakrebs nicht reduzieren und dass die Daten ihren Einsatz zur Prävention von Prostatakrebs nicht rechtfertigen.

Tabelle 3 Übersichtstabelle zu den Primärstudien im Update

Titel	Autoren	Quelle	Anzahl	Patienten	Karzinom	Methode	Endpunkt	Zeit	Ergebnis	Qualität	Kommentar
Selenium substitution during radiotherapy of solid tumours - laboratory data from two observation studies in gynaecological and head and neck cancer patients.	Buntzel J, Micke O, Kisters K, Bruns F, Glatzel M, Schonekaes K, Kundt G, Schafer U, Mucke R.	Anticancer Res. 2010 May;30(5):1783-6.	121	Radiotherapie (RT) Patienten aus zwei anderen Studien summiert und verglichen	81 gynäkologische Karzinome, 40 Karzinome im Kopf-Nacken-Bereich	Blutkonzentrationen gemessen, im Fall verringerter Werte von Selen wurde supplementiert (in der Kontrollgruppe keine Substitution)	Determinierung der suffizienten Selen-Blutkonzentration	6 Wochen	die Serumwerte waren: Beginn RT 59 µg/l(+18) vs. 61,99 µg/l (+15,72) (p=0,427); während RT 104,75µg/l (+31,41) vs. 62,37µg/L (+16,23) (p<0,001), nach RT 100,63 µg/l (+31,12) vs. 62,29 µg/l (+16,11) (p<0,001; 6 Wochen nach RT 72,73 µg/l (+26,53) vs. 64,17 µg/l(+17,22) (p=0,170)	nachvollziehbar	Aussage limitiert: Selenlevel sind nach Selen Substitution gestiegen
Improved survival in patients with end-stage cancer treated with coenzyme Q(10) and other antioxidants: a pilot study.	Hertz N, Lister RE.	J Int Med Res. 2009 Nov-Dec;37(6):1961-71.	40	Patienten mit Karzinomen im Endstadium, teilweise mit Metastasen,	Kolokarzinom mit Lebermetastasen (2), Oesophagus Karzinom mit positiven Lymphknoten oder Metastasen in Mediastinum und Magen (4), Glioblastom Grad 4 mit inkompletter Resektion (1), Nierenkarzinom mit Metastasen in	konsequente Beobachtung von Karzinompatienten im Endstadium in einer Privatpraxis in Dänemark, Antioxidantienangabe in Kombination inklusive	Überleben in Monaten	9 Jahre Beobachtungszeitraum	durchschnittliches erwartetes Überleben 11,9 Monate; durchschnittliches beobachtetes Überleben 28,7 Monate; mittleres höheres Überleben als erwartet n=31 24,23 Monate (SD 31; 1-120 Monate); mittleres geringeres Überleben n=10 6,3 Monate (SD 6,75; 1-	sehr transparent berichtete Studie, Tabelle mit den Einzelfällen	Antioxidantienangabe in Kombination inklusive 300Mg/l Selen; Selenwirkung allein nicht nachvollziehbar; Supplemente finanziert von Pharma Nord, Vejle, Dänemark

Titel	Autoren	Quelle	Anzahl	Patienten	Karzinom	Methode	Endpunkt	Zeit	Ergebnis	Qualität	Kommentar
					Lunge und Leber bzw. ohne Metastasen in 1 Fall (3), Nicht-Kleinzelliges Lungenkarzinom inoperabel (3) oder mit Metastasen (2), malignes Melanoma mit Gehirnetastasen (1), Mammakarzinom mit Metastasen in Lunge, Pleura, Gehirn, Leber, Knochen (16), Ovarialkarzinom mit Lebermetastasen (1), Pankreaskarzinom regional (3) oder mit Lebermetastasen (1), Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen (3), Magenkarzinom (1)	300Mg/l Selen;			20 Monate)		

Titel	Autoren	Quelle	Anzahl	Patienten	Karzinom	Methode	Endpunkt	Zeit	Ergebnis	Qualität	Kommentar
Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology.	Muecke R, Schomburg L, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Baaske D, Reichl B, Buentzel J, Kundt G, Prott FJ, Devries A, Stoll G, Kisters K, Bruns F, Schaef er U, Willich N, Micke O.	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Nov 1;78(3):828-35. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.013. Epub 2010 Feb 3.	81	Karzinompatienten nach der chirurgischen Behandlung und während der Strahlentherapie	11 Zervikalkarzinome, 70 Uteruskarzinome	Patienten mit Selenium Konzentrationen im Serum von < 84µg/l wurden vor der RT randomisiert	primärer Endpunkt: Effektivität der Selen substitution während der Strahlentherapie, sekundärer Endpunkt: Abnahme der therapieinduzierten Diarrhoe und anderen Nebenwirkungen	während der RT und 6 Wochen danach	Die Selenkonzentrationen unterschieden sich nicht bei Beginn, waren aber signifikant höher in der Studiengruppe am Ende der Bestrahlung. Die Rate an Personen mit Diarrhoe Grade 2 oder höher nach den Common Toxicity Criteria (version 2) in der Studiengruppe betrug 20,5% verglichen mit 44,5% in der Kontrollgruppe (p=0,04). Andere Blutparameter, der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, und die selbst berichtete Lebensqualität unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.	Patienten wurden randomisiert und voruntersucht bzw. vorinformiert. Die Dokumentation über Stuhlfrequenz und -konsistenz erfolgte durch die Patienten selbst, die NICHT verblendet waren (Kontrollgruppe erhielt kein Placebo, sondern gar nichts). Im Ergebnis ist der	Bei reduziertem Selenspiegel wird die Diarrhoe Inzidenz bei RT durch Selen supplementation im Vergleich zu keiner Selen Supplementierung halbiert

Titel	Autoren	Quelle	Anzahl	Patienten	Karzinom	Methode	Endpunkt	Zeit	Ergebnis	Qualität	Kommentar
										<p>einzig deutliche Unterschied in der Zuordnung der Diarrhoe nach CTC Grade (Tabelle 3) zwischen 0 und 1, wobei erst ab Grade 1 relevante Intoxizität angenommen wird. Einer der Ko- Autoren ist von biosyn Arzenimittel GmbH, dessen Selenas e (R) verwend et wurde.</p>	

Titel	Autoren	Quelle	Anzahl	Patienten	Karzinom	Methode	Endpunkt	Zeit	Ergebnis	Qualität	Kommentar
Limited effects of selenium substitution in the prevention of radiation-associated toxicities. results of a randomized study in head and neck cancer patients.	Buntzel J, Riesenbeck D, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Riedel T, Mucke R, Kisters K, Schonekaes KG, Schafer U, Bruns F, Micke O.	Anticancer Res. 2010 May;30(5):1829-32.	39	Radiotherapie (RT) Patienten aus zwei anderen Studien summiert und verglichen	Karzinome im Kopf-Hals- und Nackenbereich	Seleniumsubstitution versus keine Seleniumsubstitution (nicht Placebo) während der RT und 1 Woche nach Ende	Dysphagie, Geschmacksverlust, Mundtrockenheit, Stomatitis	7 Wochen	beobachtete Toxizitäten: (Selengruppe vs. Kontrollgruppe): Dysphagie 22,7% vs. 35,3%; Geschmacksverlust 22,7% vs. 47,1%; Mundtrockenheit 22,7% vs. 23,5% Stomatitis 36,4% vs. 23,5%. Ein statistischer Trend wurde nur für den Geschmacksverlust erkannt(p=0,172)	kein COI Statement, Nachteile von Selen nicht berichtet	der tlw. deutliche Anstieg bei Mucositis in der Selengruppe bleibt unerwähnt in der Zusammenfassung



Titel	Autoren	Quelle	Anzahl	Patienten	Karzinom	Methode	Endpunkt	Zeit	Ergebnis	Qualität	Kommentar
Serum selenium levels in Korean hepatoma patients.	Kim IW, Bae SM, Kim YW, Liu HB, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, Chaturvedi PK, Battogtokh G, Ahn WS.	Biol Trace Elem Res. 2012 Jul;148(1):25-31. doi: 10.1007/s12011-012-9344-6. Epub 2012 Feb 12.	307	120 gesunde Personen versus 187 Patienten mit Lebererkrankungen	Hepatitis C, Hepatome und Leberzirrhose	Seleniumwerte verglichen	Anstieg der Serum-selenkonzentrationen	nicht berichtet	Seleniumwerte waren: 92,65 +-32,50 µg/l bei Hepatitis Infektion, 92,33 +- 30,66µg/l bei Hepatitis B Virusinfektion und 96,41 +- 51,50µg/l bei Hepatitis C Virusinfektion; 96,42 +- 32,80 bei Zirrhose, und 67,47 +- 14,30 µg/l bei Patienten mit Hepatomen. Die Ergebnisse waren signifikant geringer bei Hepatitis und Hepatom verglichen mit den gesunden Probanden (p<0,001). Die Seleniumlevel in der gesunden Population waren 108,38 +- 29,50; 119,37 +- 28,31 für Männer und 97,87 +- 26,99 für Frauen. Die Daten zeigen die gleichen Parallelen zwischen fortschreitender Lebererkrankung und Abnahme der Selenkonzentration außer im Fall von Leberzirrhose. Die Studie bestätigt auch vorherige Ergebnisse	Grundlagenforschung	keine Aussage zur Therapiewertigkeit, keine Supplementierung

Titel	Autoren	Quelle	Anzahl	Patienten	Karzinom	Methode	Endpunkt	Zeit	Ergebnis	Qualität	Kommentar
									von signifikant geringeren Selenkonzentrationen bei koreanischen Hepatompatienten.		
Effects of mineral supplementation on liver cirrhotic/cancer male patients.	Kazi TG, Kolachi NF, Afridi HI, Kazi NG, Sirajuddin, Naeemullah, Arain SS.	Biol Trace Elem Res. 2012 Dec;150(1-3):81-90. doi: 10.1007/s12011-012-9501-y. Epub 2012 Sep 12.	264	144 Patienten mit Leberzirrhose versus 120 gesunde Männer	Leberzirrhose	Vergleich der Blutkonzentrationen essentieller (Selen und Zink) und toxischer (Arsen und Kadmium) Elemente bei Patienten mit Lebererkrankungen vor und nach Mineralsupplementierung, verglichen mit gesunden Probanden	Grundwissen über Metabolismen zu detektieren	60 Tage	Zink- (Serum von 0,69+-0,07 auf 0,86 +-0,09 bei Leberzirrhose Patienten; von 0,53 +-0,06 auf 0,67 +-0,09 bei Leberkrebspatienten) und Selenkonzentration (Serum von 41,8 +-12,5 auf 54,5 +- 5,9 bei Leberzirrhose Patienten; von 36,2 +-3,95 auf 44,5 +-4,85 bei Leberkrebspatienten) nach Supplementation zugenommen, gleichzeitig Arsen- (Serum von 5,8 +-0,16 auf 4,83 +-0,31	nachvollziehbar, transparent. Daten werden klar gezeigt. Art und Dosis der Mineralsupplementierung fehlt	Die "mineral supplementation" ist nicht näher beschrieben (Art und Dosis). Die Studie wurde in Indien durchgeführt, es wird in der Diskussion erwähnt, dass die erkrankten Personen aus Gebieten kommen, in denen teilweise hohe Arsen- und Kadmium Belastungen vorliegen (bzw.

Titel	Autoren	Quelle	Anzahl	Patienten	Karzinom	Methode	Endpunkt	Zeit	Ergebnis	Qualität	Kommentar
									<p>bei Leberzirrhose Patienten; von 7,36 +- 0,25 auf 5,98 +-0,69 bei Leberkrebspatienten) und Kadmium Konzentration (Serum von 11 +-3,32 auf 8,94 +-5,22 bei Leberzirrhose Patienten; von 16,5 +- 4,27 auf 13,68 +- 2,5 bei Leberkrebspatienten) abgenommen. Tabelle 1 zeigt zusätzlich eine Abnahme des GGT von 80,6 +-6,31 auf 59,3 +- 4,38 bei Leberzirrhose Patienten und von 162 +-14,8 auf 69,2 +- 6,84 bei Leberkrebspatienten nach Supplementierung, sowie des Bilirubin von 45,6 +- 3,85 auf 23,6 +- 2,98 bei Leberzirrhose Patienten und von 57,5 +- 3,42 auf 24,9 +- 2,51 bei Leberkrebspatienten.</p>		<p>Berufsbezogen) bzw. dass Lebensmittel mit Selen- und/oder Zinkgehalt nicht ausreichend verfügbar sind.</p>

Titel	Autoren	Quelle	Anzahl	Patienten	Karzinom	Methode	Endpunkt	Zeit	Ergebnis	Qualität	Kommentar
Progression from high-grade prostatic intraepithelial neoplasia to cancer: a randomized trial of combination vitamin-E, soy, and selenium.	Fleschner NE, Kapusta L, Donnelly B, Tanguay S, Chin J, Hersey K, Farley A, Jansz K, Siemens DR, Trpkov K, Lacombe L, Gleave M, Tud, Parulekar WR.	J Clin Oncol. 2011 Jun 10;29(17):2386-90. doi: 10.1200/JCO.2010.32.0994. Epub 2011 May 2.	302	Patienten mit Prostatakarzinomvorstufen (positive Biopsie)	Prostatakarzinom Vorstufen (intraepitheliale Neoplasie HGPIN bestätigt in mindestens einer von zwei Biopsien innerhalb von 18 Monaten vor der Studie)	Supplement aus 40g Soja, 800 U Vitamin E und 200µg Selenium versus Placebo	Entwicklung eines Prostatakarzinoms; Biopsien nach 6, 12, 24 und 36 Monaten	3 Jahre Supplementation	26,4% der Patienten entwickelten ein invasives Prostatakarzinom (PCa). Die hazard ratio (HR) für die Nahrungsergänzung zur Prävention von PCa betrug 1,03 (95% CI 0,67-1,60, nicht signifikant). Die Gleason Score Verteilung war in beiden Gruppen vergleichbar mit 83,5% der Karzinome mit einer Summe von Gleason 6. Die Patientencharakteristika wie Alter, Gewicht, PSA und Testosteron lieferten keine Vorhersage für die Entwicklung von PCa. Die Nahrungsergänzung wurde gut toleriert, in der Studiengruppe wurde häufiger über Flatulenz berichtet (27% versus 17%).	Phase III Studie; nachvollziehbar, transparent, Verblindung und Randomisierung beschrieben, Daten gezeigt	Finanziert durch Grant No. 15469 des Canadian Cancer Society Research Institute. Zusammenfassung der AutorInnen: die Hypothese, dass die Kombination aus Soja, Vitamin E und Selengabe präventiv gegen die Entwicklung eines Prostatakarzinoms schützt, kann nicht unterstützt werden. Unerwünschte Ereignisse kardiovaskuläre Events nur in der Supplementgruppe (3 Infarkte, 2 Arrhythmien), und gastrointestinal

Titel	Autoren	Quelle	Anzahl	Patienten	Karzinom	Methode	Endpunkt	Zeit	Ergebnis	Qualität	Kommentar
											e Beschwerden (Diarrhoe 27 in Studiengruppe versus 14 in Kontrollgruppe ; Flatulenz 41 in SG versus 25 in KG).
Oral selenium supplementation has no effect on prostate-specific antigen velocity in men undergoing active surveillance for localized prostate cancer.	Stratton MS, Algotar AM, Ranger-Moore J, Stratton SP, Slate EH, Hsu CH, Thompson PA, Clark LC, Ahmann FR.	Cancer Prev Res (Phila). 2010 Aug;3(8):1035-43. doi: 10.1158/1940-6207.CA-PR-09-0143. Epub 2010 Jul 20.	140	Männer mit lokalisiertem Prostatakarzinom	Prostata	800µ oder 200µg Seleniumgabe versus Placebo	PSA	5 Jahre	Kontrolliert auf Alter, BMI, Selen-Grundwert, Raucherstatus, PSA Grundwert, Ethnie, PSA Methode, und Gleason Score zeigten die PSA Veränderungen in den 200µg/d und 800µg/d Selen-Supplement Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo (p=0,018). Selenium Supplementation zeigte keinen protektiven Effekt auf den PSA	Phase II Studie	USA public health service grant; PSA als Surrogat; Risiko/Prävention bei Vorstufe

Titel	Autoren	Quelle	Anzahl	Patienten	Karzinom	Methode	Endpunkt	Zeit	Ergebnis	Qualität	Kommentar
									bei Personen mit lokalisiertem Prostatakarzinom. Im Gegensatz dazu wurde beobachtet, dass Nahrungsergänzung mit hochdosiertem Selen ein Risikofaktor für erhöhte PSA Werte bei Männern mit höherem Basis-Selenwert im Plasma war.		
Selenium and vitamin E: cell type- and intervention-specific tissue effects in prostate cancer.	Tsavadhidou D, McDonnell TJ, Wen S, Wang X, Vakari-Lopez F, Pisters LL, Pettaway CA, Wood CG, Do KA, Thall PF, Stephens C, Efstathi	J Natl Cancer Inst. 2009 Mar 4;101(5):306-20. doi: 10.1093/jnci/djn512. Epub 2009 Feb 24.	39	Patienten vor der Prostatektomie	Prostatakarzinom	Zell-DNA Mechanismen (gene expression profile) mit 200µg Selenium, 400 IU Vitamin E, beidem oder Placebo Gabe vor der OP	Messen verschiedener genetischer Expressionen	Supplemente 3-6 Wochen vor der OP	es können mit dieser Methode verschiedene gene expressions und deren Zusammenhänge mit Behandlungen für Prostatakrebs untersucht werden	Phase II Studie zur Validität von gene expression Untersuchungen im Zusammenhang mit Behandlungen	in den Limitationen wird deutlich gemacht: eine große Chemopräventionsstudie über Selen und Vitamin E zeigt keine Nachweise für einen präventiven Effekt, daher sind jegliche Supplement induzierte Veränderungen, die genetisch wahrnehmbar sind, wahrscheinlich

Titel	Autoren	Quelle	Anzahl	Patienten	Karzinom	Methode	Endpunkt	Zeit	Ergebnis	Qualität	Kommentar
	ou E, Taylor R, Menter DG, Troncoso P, Lippman SM, Logothetis CJ, Kim J.										nicht für Vorhersagen über Präventionswirkungen geeignet.
The safety and efficacy of a silymarin and selenium combination in men after radical prostatectomy - a six month placebo-controlled double-blind clinical trial.	Vidlar A, Vostalova J, Ulrichova J, Student V, Krajicek M, Vrbkova J, Simanek V.	Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2010 Sep;154(3):239-44.	37	Männer nach radikaler Prostatektomie	Prostata	570mg Silymarin und 240µg Selen tgl. versus Placebo über 2-3 Monate	Sicherheit und Tolerierbarkeit von Seleniummethionin (Lalmin ©) gemessen mit QoL, BB, Blutchemie	2-3 Monate	Die Autoren berichten, dass nach sechs Monaten Gabe von Silymarin und Selen die Scores der Quality of Life verbessert waren, die LDL- und Gesamtcholesterinwerte gesunken sind, und die Serumselekonzentrationen gestiegen waren. Die Kombination hatte keinen Effekt auf die Antioxidantienstatus im Blut und keinen Einfluss auf die Testosteronwerte. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. Es wurden keine	Fragliche interne Validität Im Volltext werden alle Blutchemiewerte gelistet, in der Ergebniszusammenfassung nur die wenigen Daten mit Veränderung - Cholesterin und QoL-berichtet.	Financial grant vom Czech ministry of education youth and sports (grant nr MSM 6198959216. Die berichteten gebesserten QoL Werte sind nicht in Daten berichtet, sondern in einer Grafik, deren Beschriftung (T1-3?; propability of what?) Fragen offen lässt. Die Wichtigkeit von Cholesterin in der

Titel	Autoren	Quelle	Anzahl	Patienten	Karzinom	Methode	Endpunkt	Zeit	Ergebnis	Qualität	Kommentar
									Besserungen in der Placebo Gruppe beobachtet.		Prostatakarzinombehandlung bleibt unklar.



Tabelle 4 Übersicht zu Selengabe bei diagnostizierten Karzinomen nach verschiedenen Outcomes

	Outcome: Nebenwirkungen der Chemo-/Strahlentherapie	Outcome: Überleben	Outcome: Therapieantwort	Outcome: Selenkonzentration
<b>Weijl 2004 in Block 2008</b>			CR (complete response or complete remission) + PR (partial response) Raten 44% (Selen+Vit) versus 48% (Kontrolle); CR rates were 36% (Se+Vit) versus 26% (Kontrolle); Schlechte Compliance berichtet	
<b>Kasseroller 1998 in Dennert</b>	Hinweise auf Effekt von Selen auf das Erysipel-Wiederauftreten (Methodik erlaubt keine generalisierbare Aussage)			
<b>Zimmermann 2005 in Dennert</b>	Signifikant geringere Inzidenz und Schwere der Nebenwirkung Diarrhoe während 4-6 Wochen Radiotherapie in der Selen-Gruppe (21% versus 47% in der Placebo Gruppe) (mögliche andere Einflüsse auf Diarrhoe nicht berichtet)			
<b>Asfour 2007 in Fritz 2011</b>		Gesamtüberlebenszeit in Monaten signifikant länger bei Patienten mit kompletter Remission in der Se-Gruppe (21.87 +/- 1.41) versus Kontrollgruppe (19.70 +/- 1.95)	Signifikante Reduktion des Bcl-2 Level nach Therapie + Se (8.6 +/- 6.9 ng/ml vs. 3 6.9 +/- 7.9 ng/ml, P < 0.05). Complete response bei 60% (Se) versus 40% (Kontrolle) erreicht, signifikante Steigerung der CD4/CD8 ratio nach Therapie (Se 1.45 +/- 0.36 vs. Control 1.10 +/- 0.28 p 0.04).	

	<b>Outcome: Nebenwirkungen der Chemo-/Strahlentherapie</b>	<b>Outcome: Überleben</b>	<b>Outcome: Therapieantwort</b>	<b>Outcome: Selenkonzentration</b>
<b>Bruns 2004 in Fritz 2011, Buntzel 2002 in Fritz 2011, Micke 2003 in Fritz 2011 (verschiedene Studien, gleiche Patienten)</b>	75% der Patienten hatten eine Verbesserung des Miller score um eine oder mehr Stufen. QoL (auf der VAS) um 4,4 Punkte besser bewertet. Von 20 Patienten mit endolaryngealem Ödem war bei 13 primär keine Tracheostomie notwendig, aber 5 bzw. 2 bekamen eine vorübergehende bzw. endständige Tracheostomie. Erysipele traten keine auf.			
<b>Buntzel 2005 in Fritz 2011</b>	Die Glutathionperoxidase-Aktivität war erhöht bei Selengabe. Eine Reduktion der Malondialdehyde (aggressive freie Radikale) erfolgte nur bei Patienten mit Selensubstitution und kleineren Tumoren. Wenn das Tumolvolumen größer und die Therapie aggressiver war, blieb die Produktion neuer freier Radikale limitiert.			
<b>Elango 2006 in Fritz 2011</b>				signifikanter Anstieg der Selenkonzentration
<b>Hu 1997 in Fritz 2011</b>	Leukozytenzahl signifikant höher (Se 3.35 +/- 2.01 vs. Control 2.31 +/- 1.38 [x10(9)L]/L, p < 0.05); Verbrauch von GCSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) war signifikant geringer (Se 110.1 +/- 82.2 vs. Control 723.6 +/- 192.6 IU, p < 0.05); Zahl der notwendigen Bluttransfusionen geringer (Se 0 vs. Control 62 +/- 38 mL, p < 0.05); Nephrotoxizität von Cisplatin (gemessen an Urinenzymen NAG, GGT, AAP, LAP, and ALP) signifikant geringer für die Selengruppe. Keine Nebenwirkungen durch Seleno-Kappacarrageenan			

	Outcome: Nebenwirkungen der Chemo-/Strahlentherapie	Outcome: Überleben	Outcome: Therapieantwort	Outcome: Selenkonzentration
	beobachtet			
<b>Micke 2000 in Fritz 2011</b>	Mittlere Umfangreduktion des Lymphödems um 33% im Vergleich zur gesunden Seite, Besserung des <i>skin folds index</i> um 1.3 Punkte; 10 von 14 Patienten zeigten Verbesserung um mehr als 1 Grad (five-item score); VAS Selbstbewertung minus 3.2 Punkte; Keine Erysipele beobachtet, gute Toleranz, geringe Studienpopulation (keine Signifikanz-Power)			
<b>Mucke 2006 in Fritz 2011</b>		4-Jahres Überlebensrate 96% (Selen) versus 71,6% (Kontrollgruppe) (mittlerer Follow-up 24 Monaten (1-60))		signifikanter Anstieg der Selenkonzentration

	Outcome: Nebenwirkungen der Chemo-/Strahlentherapie	Outcome: Überleben	Outcome: Therapieantwort	Outcome: Selenkonzentration
<b>Hertz 2009</b>		durchschnittliches erwartetes Überleben 11,9 Monate; durchschnittliches beobachtetes Überleben 28,7 Monate; mittleres höheres Überleben als erwartet n=31 24,23 Monate (SD 31; 1-120 Monate); mittleres geringeres Überleben n=10 6,3 Monate (SD 6,75; 1-20 Monate)		
<b>Muecke 2010</b>	Rate an Personen mit Diarrhoe Grade 2 oder höher nach Common Toxicity Criteria (version 2) 20,5% (Selen) versus 44,5% (Kontrollgruppe). Andere Blutparameter, der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, und die selbst berichtete Lebensqualität unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.			signifikanter Anstieg der Selenkonzentration
<b>Buntzel 2010</b>	beobachtete Nebenwirkungen: (Selengruppe vs. Kontrollgruppe): Dysphagie 22,7% vs. 35,3%; Geschmacksverlust 22,7% vs. 47,1%; Mundtrockenheit 22,7% vs. 23,5%; Stomatitis 36,4% vs. 23,5%. Ein statistischer Trend wurde nur für den Geschmacksverlust erkannt(p=0,172)			

## 9 Anhang 2

Tabelle 5 Ergebnisse der Übersichtsarbeiten zu Epidemiologie und Prävention

Studie	Methode	Ergebnis	Zusammenfassung	Inkludierte Studien
Dennert, Cochrane 2011 <sup>52</sup>	Diese Übersichtsarbeit inkludierte 49 prospektive Beobachtungsstudien und sechs randomisierte kontrollierte Studien (RCTs).	Die Wirkung von Selen Supplementierung aus RCTs zeigt inkonsistente Ergebnisse. Momentan existieren keine überzeugenden Beweise dafür, dass Selen Supplementierung dem Entstehen von Krebs bei Männern, Frauen oder Kindern vorbeugen kann. Aus epidemiologischen Daten wurde eine reduzierte Krebsinzidenz (summierte Odds ratio (OR) 0.69 (95% confidence interval (CI) 0.53 bis 0.91) und reduzierte Mortalität (OR 0.55, 95% CI 0.36 bis 0.83) bei höherer Selen-Exposition. Das Krebsrisiko ist bei höherer Selen-Exposition für Männer geringer (Inzidenz: OR 0.66, 95% CI 0.42 bis 1.05) als bei Frauen (Inzidenz: OR 0.90, 95% CI 0.45 bis 1.77). Diese Daten haben jedoch potentielle Limitationen aufgrund der verwendeten Studiendesigns, Qualität und Heterogenität der Daten. Die RCTs fanden keinen protektiven Effekt von Selen-Supplementation gegen nicht-Melanom-Hautkrebs oder gegen Prostatakrebs. Die Studienergebnisse für die Prävention von Leberkrebs mit Selen-Supplementation sind inkonsistent und die Studien hatten ein unklares Verzerrungsrisiko. Die Ergebnisse der Studien <i>Nutritional Prevention of Cancer Trial (NPCT)</i> und <i>SELECT</i> erwecken Sorge über mögliche schädliche Effekte von Selen-Supplementation...	Die Autoren des Cochrane Berichts können keine nachvollziehbaren ursächlichen Rückschlüsse zwischen niedriger Selen-Exposition und erhöhtem Krebsrisiko erkennen. Trotz der inversen Assoziation zwischen Selen-Exposition und dem Risiko des Auftretens einiger Krebstypen sollten die Ergebnisse aufgrund potenziell limitierender Methodik, der Heterogenität zwischen verschiedenen Studien und dem unklaren Verzerrungsrisiko, sowie möglicher Confounder oder Effektmodifikatoren mit Vorsicht interpretiert werden.	Akbaraly 2005, Allen 2008, Bleys 2008, Brooks 2001, Clark 1985, Coates 1988, Combos 1993, Comstock 1997, Dong 2008, Dorgan 1998, Epplein 2009, Fex 1987, Garland 1995, Glattre 1989, Goodman 2001, Hartman 1998, Helzlsouer 2000, Kabuto 1994, Karagas 1997, Knekt 1990, Knekt 1998, Kok 1987, Kornitzer 2004, Kromhout 1987, Li 2000, Li 2004a, McNaughton 2005, Menkes 1986, Michaud 2002, Michaud 2005, Nomura 1987, Nomura 2000, NPCT 1996, Overvad 1991, Peleg 1985, Persson 2000, Peters 2007, Peters 2008, Ratnasinghe 2000, Reid 2008, Ringstad 1988, Sakoda 2005, Salonen 1984, Salonen 1985, SELECT 2009, Thomson 2008, van Noord 1987, vd Brandt 1993, Virtamo 1987, Wei 2004, Willett 1983, Yoshizawa 1998, Yu 1991, Yu 1997, Yu 1999
Hurst <sup>63</sup>	In diesen Review wurden 12 Studien mit insgesamt 13.254 Teilnehmern inkludiert, davon waren 5007 Fälle mit Prostatakarzinom.	Das Verhältnis von Plasma-Serumkonzentration und Prostatakarzinom zeigt in einer nicht-linearen Dosis bezogenen Metaanalyse ein reduziertes Risiko mit höheren Plasma/Serum Selenwerten bis zu 170ng/ml. Drei hoch qualitative Studien dieser Metaanalyse zeigten eine Reduktion des Risikos von Prostatakarzinom (estimated RR: 0.29; 95% CI: 0.14, 0.61) bei einer Selen-Konzentration in den Zehennägeln zwischen 0.85 and 0.94 Ig/g.		Allen et al, 2008, Brooks et al, 2001, Gill et al, 2009, Goodman et al, 2001, Hardell et al, 1995, Li et al, 2004, Nomura et al, 2000, Peters et al, 2007, Vogt et al, 2003, Ghadirian et al, 2000, Helzlsouer et al, 2000, van den Brandt et al, 2003
Almaral <sup>64</sup>	Metaanalyse aus sieben Studien	In dieser Metaanalyse war das Karzinomrisiko generell invers assoziiert mit erhöhten Serum-Selen-Werten (mOR = 0.61; 95% CI, 0.42-0.87), wobei das Risiko bei Männern 0.95 (95% CI, 0.69-1.27) und das bei Frauen 0.55 (95% CI, 0.32-0.95) niedriger	die Studienautoren mutmaßen einen geschlechtsspezifischen Unterschied bei der Akkumulation und Ausscheidung. Es wird weiters vermutet, dass die (geringe) Studiengröße die Heterogenität der Ergebnisse beeinflusst hat. Die	Helzlsouer, 1989; Kellen, 2006; Wallace, 2009; Nomura, 1987; Michaud, 2002; Michaud, 2005; Zeegers, 2002

Studie	Methode	Ergebnis	Zusammenfassung	Inkludierte Studien
		war. Geschlecht, Art der Probe (Serum oder Zehennägel), Raucherstatus und Studiendesign wurden als Faktoren für die Inkonsistenz ( $I^2 = 60\%$ ) der Studienergebnisse identifiziert. Ein signifikanter protektiver Effekt von Selen wurde hauptsächlich bei Frauen beobachtet	Autoren empfehlen weitere Studien für genauere Aussagen.	
Lee <sup>55</sup>	Metaanalyse über 9 Studien	Nahrungsergänzung mit Selen reduziert die totale Krebsinzidenz signifikant im Vergleich zu Placebogabe. (RR = 0.76; 95% CI = 0.58 to 0.99; I2 = 70.9%). Die Subgruppenanalysen aus 7 Studien mit Patienten mit niedrigen Selen-Werten und Selen-Supplementation eine signifikant verringerte Krebsinzidenz (RR = 0.64; 95% CI = 0.53 to 0.78; I2 = 45.5%); in der Subgruppenanalyse aus 8 Studien mit Patienten mit erhöhtem Krebsrisiko und unter isolierter Betrachtung der Krebsinzidenz zeigen sich deutlichere Zusammenhänge (RR = 0.68; 95% CI = 0.58 to 0.80; I2 = 41.5%) als bei zusätzlicher Inklusion der SELECT Studie, die als einzige die generelle Population untersucht. Keine signifikanten Effekte auf die Krebsinzidenz durch Selen-Supplementierung zeigen Subgruppenanalysen an 7 Personen ohne Krebsanamnese, und an 2 Personen in Sekundärprävention nach Krebs-Überleben. Wenn die SELECT Studie ausgenommen wurde, zeigen sich auch signifikante Effekte von Selengaben als Primärprävention von Karzinomen und zwar ohne Heterogenität (RR = 0.65; 95% CI = 0.52 to 0.82; n = 6; I2 = 45.1%); Selen zeigt keinen protektiven Effekt auf folgende Karzinomarten: CRC, Magen-, Lungen-, Prostata- und Ösophagus Karzinom und Hautkrebs Plattenepithelkarzinom oder Basaliom), aber ein signifikant reduziertes Risiko für Leberkarzinom (RR = 0.55; 95% CI = 0.41 to 0.74; I2 = 0.0%; n = 5) und generell für gastrointestinale Krebsformen. Andererseits wurde ein erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinom der Haut beobachtet bei der Subgruppenanalyse von zwei RCTs (RR = 1.14; 95% CI = 0.99 to 1.32; I2 = 0.0%). Die Qualität der Studien zeigte keinen Einfluss auf die Ergebnisse.		Yu et al, 1991a und b; NPCT, 1996; Yu et al, 1997; Li et al, 2000; Dreno et al, 2007; Reid et al, 2008; Li et al, 2004; SELECT, 2009
Ou <sup>56</sup>		Das fixed effect Modell ergab signifikante inverse Korrelation zwischen Selenspiegel und dem Risiko kolorektaler Adenome (=höherer Selenspiegel ist niedrigeres Adenomrisiko), mit einer Odds Ratio von 0,67 (95% CI 0,55-0,81) bei moderater Heterogenität der gepoolten Studien von $I^2=48\%$ . Diese Ergebnisse legen einen schützenden Effekt		Clark 1993; Nelson 1995; Russo 1997; Fernandez-Banares 2002; Jacobs 2004 (1); Jacobs 2004 (2); Jacobs 2004 (3); Peters 2006; Connelly Frost 2006

Studie	Methode	Ergebnis	Zusammenfassung	Inkludierte Studien
		<p>von Selen auf die Entwicklung von kolorektalen Adenomen nahe. Manche Faktoren, die Alter, Geschlecht, Raucherstatus und spezielle Adenomcharakteristiken sollten weiter untersucht werden, um die Assoziation zwischen Selenwerten und dem Risiko für kolorektale Adenome zu untersuchen.</p> <p>Die einzige inkludierte Studie aus Europa in diesem Review (Fernandez-Banares 2002, eine Case-Control Studie) fand nach Adjustierung auf Alter, Geschlecht, Alkohol- und Rauchgewohnheiten eine OR von 0,17, also ein 0,17fach reduziertes Risiko für Adenome bei hohem im Vergleich zu niedrigem Selenlevel.</p>		
Cooper <sup>57</sup>		<p>Die Autoren berichten in der Allgemeinbevölkerung keinen Unterschied in der Inzidenz von kolorektalem Karzinom durch die Gabe von Antioxidantien im Vergleich zu keiner Antioxidantiengabe (RR 1,00; 95% CI 0,88-1,13).</p> <p>Für Individuen mit Adenomanamese und -therapie wurden sechs Studien zu Antioxidantien inkludiert (n= 1706) mit Gaben von Vitamin A, C und E, Beta-Carotin oder Selen und follow-up Zeiten von 2-5 Jahren. Dosis und Kombination der Antioxidantien variierten zwischen den Studien, ebenso die Studienqualität. Es wurde keine statistisch signifikante Differenz beim Relativen Risiko der Adenom-Wiederkehr berichtet, weder wenn alle Antioxidantien gemeinsam, noch wenn spezifische Kombinationen separat analysiert wurden (RR 0.78, 95% CI 0.54 to 1.14).</p> <p>An Nebenwirkungen wurden berichtet: Juckreiz (Vitamin A, C, E), Nasenbluten (Vitamin E), ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für hämorrhagischen Schlaganfall (Vitamin E), Alopecia und Dermatitis (Selen), Gelbverfärbung der Haut und Aufstoßen (Beta-Carotin).</p> <p>Kombinierte Antioxidantiengabe mit Selen wurde nur in 2 der 7 inkludierten Studien mit Adenomanamnese berichtet (Bonelli 1998, mit 304 Patienten über fünf Jahre, und Hofstadt 1998 mit 93 Patienten über drei Jahre), nur eine davon ist in die Datenanalyse inkludiert (Bonelli; RR 0,64, 95% CI 0,39-1,05).</p> <p>Kombinierte Antioxidantiengabe mit Selen wurde in nur zwei Studien mit Allgemeinbevölkerung berichtet (Lippman SELECT Studie mit 17.766 über 5,5 Jahre; Hercberg 2004 mit 13.017 Patienten über</p>		Bonelli 1998; Hofstadt 1998; Lippman SELECT 2009; Duffield-Lillico 2002

Studie	Methode	Ergebnis	Zusammenfassung	Inkludierte Studien
		<p>7 Jahre; Duffield-Lillico 2002 mit 1250 Patienten über 7-8 Jahre). Zwei Studien wurden in der Metaanalyse zur Nur-Selen Gabe versus Placebo verwendet (SELECT und Duffield-Lillico 2002) und ergeben eine gepoolte RR für CRC von 0.77 (0.37 to 1.62), bzw. waren beide auch einzeln nicht signifikant.</p>		
Cortes-Jofre <sup>58</sup>	Insgesamt wurden in diesen Review 9 Studien inkludiert.	<p>Für Personen ohne erhöhtes Risiko für Lungenkrebs und verglichen mit Placebo zeigt keines der verabreichten Supplemente (Vitamine, Mineralstoffe und Kombinationen) statistisch signifikante Unterschiede in der Lungenkrebsinzidenz oder – mortalität, außer in einer Studie, die 7627 Frauen inkludiert hatte und ein erhöhtes Risiko bei jenen mit Vitamin C Einnahme für Lungenkrebs, nicht aber für generelle Krebsinzidenz berichtet. Dieser Effekt war bei Männern nicht zu beobachten und auch nicht mehr in der gepoolten Analyse mit Männern und Frauen.</p> <p>Bei Personen mit erhöhtem Lungenkarzinomrisiko (Raucher, Asbest-Exponierte) zeigt Beta-Carotin verglichen mit Placebo eine geringe, aber statistisch signifikant erhöhte Lungenkrebsinzidenz, Lungenkrebsmortalität und generelle Mortalität.</p> <p>Drei Studien in diesem Review beinhalten Selengabe:</p> <p>Die SELECT Studie (Lippman 2009) an 17448 männlichen Teilnehmern mit Selen gegen Placebo und an 17.39 männlichen Teilnehmern mit VG Vitamin E + Selen versus Placebo fand je keine statistisch signifikanten Unterschiede für Lungenkrebsinzidenz, Lungenkrebsmortalität, generelle Krebsinzidenz, generelle Krebsmortalität, und generelle Mortalität.</p> <p>Kamangar 2006 verglich Vitamin A + E + Selen versus Placebo in einer Population mit Ernährungsdefiziten und fand keine statistisch signifikanten Unterschiede für Lungenkrebsmortalität, aber für die generelle Krebsmortalität bei Frauen (RR 0.79, 95%CI 0.64 to 0.98) und für die generelle Mortalität (RR 0.95, 95% CI 0.91 to 0.99).</p> <p>Die Studie von Herberg 2010 mit 12.741 Teilnehmern fand keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vitamin A, C, E, Selen und Zink versus Placebo weder für Lungenkrebsinzidenz noch für die generelle Krebsinzidenz und die</p>	<p>Die Autoren des Cochrane Reviews schließen daraus, dass keine belastbare Nachweise für die Empfehlung von Supplementen wie Vitamin A, C, E, Selen allein oder in Kombination für die Prävention von Lungenkrebs und Lungenkrebsmortalität bei gesunden Menschen bestehen. Es gibt einige Hinweise dazu, dass die Verwendung von Beta-Carotin Supplementen mit einem geringen Anstieg der Krebsinzidenz und – mortalität bei Rauchern und Asbest exponierten Personen einhergeht.</p>	<p>SELECT Studie (Lippman 2009); Kamangar 2006; Herberg 2010</p>



Studie	Methode	Ergebnis	Zusammenfassung	Inkludierte Studien
		generelle Mortalität, weder bei Männern noch bei Frauen oder für beide Geschlechter gepoolt.		
Jiang <sup>59</sup>	Neun RCTs guter Qualität mit insgesamt 165.056 Teilnehmern wurden in diese Meta-Analyse inkludiert.	Die gepoolten Ergebnisse zeigen keine signifikanten Effekte einer Supplementation von Beta-Carotin aus drei RCTs (RR 0,97; 95% CI 0,90-1,05), Vitamin C aus 2 RCTs (RR 0,98, 95% CI 0,91-1,06), Vitamin E aus 5 Studien (RR 0,96, 95% CI 0,85-1,08) und Selen aus 2 Studien (RR 0,78, 95% CI 0,41-1,48) im Vergleich zu Placebo auf die Inzidenz von Prostatakarzinom. Die Mortalität an Prostatakrebs war nicht signifikant unterschiedlich für Beta-Carotin (RR 1,19, 95% CI 0,87-1,65), Vitamin C (RR 1,45, 95% CI 0,92-2,29), Vitamin E (RR 0,85, 95% CI 0,58-1,24) und Selen (RR 2,98, 95% CI 0,12-73,16).	Die Autoren schließen daraus, dass Antioxidantien die Inzidenz und Mortalität von Prostatakrebs nicht reduzieren und dass die Daten ihren Einsatz zur Prävention von Prostatakrebs nicht rechtfertigen.	Lippman 2009 (SELECT), Duffield Lillico 2003

## 10 Anhang 3

Tabelle 6 Liste der exkludierten Suchergebnisse aus Pubmed auf Titel- und Abstractebene

Title	Author	Source	Reason for exclusion
Effects of selenomethionine supplementation on selenium status and thyroid hormone concentrations in healthy adults.	Combs GF Jr, Midthune DN, Patterson KY, Canfield WK, Hill AD, Levander OA, Taylor PR, Moler JE, Patterson BH.	Am J Clin Nutr. 2009 Jun;89(6):1808-14. doi: 10.3945/ajcn.2008.27356. Epub 2009 Apr 29.	healthy adults, no cancer relation
Serum selenium concentration in liver cirrhotic patients suffering from hepatitis B and C in Pakistan.	Rauf N, Tahir SS, Dilawar S, Ahmad I, Parvez S.	Biol Trace Elem Res. 2012 Feb;145(2):144-50. doi: 10.1007/s12011-011-9182-y. Epub 2011 Sep 6.	liver cirrhotic, no cancer relation
Dose-dependent effects of selenized yeast on total selenium levels in prostatic tissue of men with prostate cancer.	Algotar AM, Stratton MS, Xu MJ, Dalkin BL, Nagle RB, Hsu CH, Ahmann FR, Clark LC, Stratton SP.	Nutr Cancer. 2011;63(1):1-5. doi: 10.1080/01635581.2010.516476.	supplementation dosis
A randomized controlled Alzheimer's disease prevention trial's evolution into an	Kryscio RJ, Abner EL, Schmitt FA, Goodman PJ, Mendiondo M, Caban-Holt A,	J Nutr Health Aging. 2013 Jan;17(1):72-5. doi: 10.1007/s12603-012-0083-3.	Alzheimer

Title	Author	Source	Reason for exclusion
exposure trial: the PREADViSE Trial.	Dennis BC, Mathews M, Klein EA, Crowley JJ.		
No effect of 14 day consumption of whole grain diet compared to refined grain diet on antioxidant measures in healthy, young subjects: a pilot study.	Enright L, Slavin J.	Nutr J. 2010 Mar 19;9:12. doi: 10.1186/1475-2891-9-12.	antioxidant measures in healthy, young subjects
Effect of aspirin, other NSAIDs, and statins on PSA and PSA velocity.	Algotar AM, Thompson PA, Ranger-Moore J, Stratton MS, Hsu CH, Ahmann FR, Nagle RB, Stratton SP.	Prostate. 2010 Jun 1;70(8):883-8. doi: 10.1002/pros.21122.	aspirin, other NSAIDs, no selenium
Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study.	Siriwardena AK, Mason JM, Sheen AJ, Makin AJ, Shah NS.	Gastroenterology. 2012 Sep;143(3):655-63.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.046. Epub 2012 Jun 5.	chronic pancreatitis
A randomized trial of selenium supplementation and risk of type-2 diabetes, as assessed by plasma adiponectin.	Rayman MP, Blundell-Pound G, Pastor-Barriuso R, Guallar E, Steinbrenner H, Stranges S.	PLoS One. 2012;7(9):e45269. doi: 10.1371/journal.pone.0045269. Epub 2012 Sep 19.	diabetes
Epigenetics: an important challenge for ICP-MS in metallomics studies.	Wrobel K, Wrobel K, Caruso JA.	Anal Bioanal Chem. 2009 Jan;393(2):481-6. doi: 10.1007/s00216-008-2472-3. Epub 2008 Nov 1.	Epigenetics: an important challenge for ICP-MS in metallomics studies
Long-term garlic or micronutrient supplementation, but not anti-Helicobacter pylori therapy, increases serum folate or glutathione without affecting serum vitamin B-12 or homocysteine in a rural Chinese population.	Wang Y, Zhang L, Moslehi R, Ma J, Pan K, Zhou T, Liu W, Brown LM, Hu Y, Pee D, Gail MH, You W.	J Nutr. 2009 Jan;139(1):106-12. doi: 10.3945/jn.108.091389. Epub 2008 Dec 3.	exclude - no cancer, no selenium
An exposure indicator for digital radiography: AAPM Task Group 116 (executive summary).	Shepard SJ, Wang J, Flynn M, Gingold E, Goldman L, Krugh K, Leong DL, Mah E, Ogden K, Peck D, Samei E, Wang J, Willis CE.	Med Phys. 2009 Jul;36(7):2898-914.	exposure indicator for digital radiography
Manganese superoxide	Tu HK, Pan KF, Zhang Y, Li	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010	gastric lesions

Title	Author	Source	Reason for exclusion
dismutase polymorphism and risk of gastric lesions, and its effects on chemoprevention in a Chinese population.	WQ, Zhang L, Ma JL, Li JY, You WC.	Apr;19(4):1089-97. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1174. Epub 2010 Mar 16.	
Increased consumption of wheat biofortified with selenium does not modify biomarkers of cancer risk, oxidative stress, or immune function in healthy Australian males.	Wu J, Salisbury C, Graham R, Lyons G, Fenech M.	Environ Mol Mutagen. 2009 Jul;50(6):489-501. doi: 10.1002/em.20490.	healthy Australian males
The effect of selenium supplementation in the prevention of DNA damage in white blood cells of hemodialyzed patients: a pilot study.	Zachara BA, Gromadzinska J, Palus J, Zbrog Z, Swiech R, Twardowska E, Wasowicz W.	Biol Trace Elem Res. 2011 Sep;142(3):274-83. doi: 10.1007/s12011-010-8776-0. Epub 2010 Jul 27.	hemodialyzed patients
Evidence-based complementary oncology: innovative approaches to optimise standard therapy strategies.	Beuth J.	Anticancer Res. 2010 May;30(5):1767-71.	narrative
Nutrition and nonmelanoma skin cancers.	Payette MJ, Whalen J, Grant-Kels JM.	Clin Dermatol. 2010 Nov-Dec;28(6):650-62. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.03.033.	narrative
The negative results of the SELECT study do not necessarily discredit the selenium-cancer prevention hypothesis.	El-Bayoumy K.	Nutr Cancer. 2009;61(3):285-6. doi: 10.1080/01635580902892829.	no abstract, main study included
Moving a randomized clinical trial into an observational cohort.	Goodman PJ, Hartline JA, Tangen CM, Crowley JJ, Minasian LM, Klein EA, Cook ED, Darke AK, Arnold KB, Anderson K, Yee M, Meyskens FL, Baker LH.	Clin Trials. 2013 Feb;10(1):131-42. doi: 10.1177/1740774512460345. Epub 2012 Oct 12.	no further data for following the patients of the SELECT study
Bile acid malabsorption after pelvic and prostate intensity	Harris V, Benton B, Sohaib A, Dearnaley D, Andreyev HJ.	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Dec 1;84(5):e601-6. doi:	no selenium supplementation

Title	Author	Source	Reason for exclusion
modulated radiation therapy: an uncommon but treatable condition.		10.1016/j.ijrobp.2012.07.2368. Epub 2012 Sep 18.	
The effect of supplemental vitamins and minerals on the development of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis.	Stratton J, Godwin M.	Fam Pract. 2011 Jun;28(3):243-52. doi: 10.1093/fampra/cmq115. Epub 2011 Jan 27.	vitamin supplementation, no selenium
Nutritional supplements for older adults: review and recommendations-part I.	Buhr G, Bales CW.	J Nutr Elder. 2009 Jan-Mar;28(1):5-29. doi: 10.1080/01639360802640545.	Nutritional supplements for older adults
Oral preoperative antioxidants in pancreatic surgery: a double-blind, randomized, clinical trial.	Braga M, Bissolati M, Rocchetti S, Beneduce A, Pecorelli N, Di Carlo V.	Nutrition. 2012 Feb;28(2):160-4. doi: 10.1016/j.nut.2011.05.014. Epub 2011 Sep 3.	pancreatic surgery
Open-label, phase I dose-escalation study of sodium selenate, a novel activator of PP2A, in patients with castration-resistant prostate cancer.	Corcoran NM, Hovens CM, Michael M, Rosenthal MA, Costello AJ.	Br J Cancer. 2010 Aug 10;103(4):462-8. doi: 10.1038/sj.bjc.6605798. Epub 2010 Jul 20.	phase I dose-escalation study
Effect of supplementation with high-selenium yeast on plasma lipids: a randomized trial.	Rayman MP, Stranges S, Griffin BA, Pastor-Barriuso R, Guallar E.	Ann Intern Med. 2011 May 17;154(10):656-65. doi: 10.7326/0003-4819-154-10-201105170-00005.	plasma lipids
A review of select vitamins and minerals used by postmenopausal women.	Dennehy C, Tsourounis C.	Maturitas. 2010 Aug;66(4):370-80. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.06.003. Epub 2010 Jun 26.	postmenopausal women
Design and baseline characteristics of participants in a phase III randomized trial of celecoxib and selenium for colorectal adenoma prevention.	Thompson P, Roe DJ, Fales L, Buckmeier J, Wang F, Hamilton SR, Bhattacharyya A, Green S, Hsu CH, Chow HH, Ahnen DJ, Boland CR, Heigh RI, Fay DE, Martinez ME, Jacobs E, Ashbeck EL, Alberts DS, Lance P.	Cancer Prev Res (Phila). 2012 Dec;5(12):1381-93. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0204. Epub 2012 Oct 11.	preliminary results - not useful for selenium
WITHDRAWN: Antibiotics / anti-inflammatories for reducing acute inflammatory episodes in	Badger CM, Preston NJ, Seers K, Mortimer PS.	Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD003143. doi: 10.1002/14651858.CD003143.pub3.	Review withdrawn due to no agreement for update

Title	Author	Source	Reason for exclusion
lymphoedema of the limbs.			
Serum cytokine analysis in a positive chemoprevention trial: selenium, interleukin-2, and an association with squamous preneoplastic disease.	Roth MJ, Katki HA, Wei WQ, Qiao YL, Bagni R, Wang GQ, Whitby D, Dong ZW, Gail MH, Limburg PJ, Giffen CA, Taylor PR, Dawsey SM.	Cancer Prev Res (Phila). 2010 Jul;3(7):810-7. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0269. Epub 2010 Jun 29.	squamous preneoplastic disease
High-dose sodium selenite can induce apoptosis of lymphoma cells in adult patients with non-Hodgkin's lymphoma.	Asfour IA, El-Tehewi MM, Ahmed MH, Abdel-Sattar MA, Moustafa NN, Hegab HM, Fathey OM.	Biol Trace Elem Res. 2009 Mar;127(3):200-10. doi: 10.1007/s12011-008-8240-6. Epub 2008 Oct 25.	Double listed (already included in Fritz 2011)
No effect of selenium supplementation on serum glucose levels in men with prostate cancer.	Algotar AM, Stratton MS, Stratton SP, Hsu CH, Ahmann FR.	Am J Med. 2010 Aug;123(8):765-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.02.018.	Selenium impact an Glucose levels
[Phytotherapy of benign prostate syndrome and prostate cancer: better than placebo].	Wehrberger C, Dreikorn K, Schmitz-Drager BJ, Oelke M, Madersbacher S.	Urologe A. 2012 Dec;51(12):1674-82. doi: 10.1007/s00120-012-3033-0.	no Selenium
Designing the selenium and bladder cancer trial (SELEBLAT), a phase III randomized chemoprevention study with selenium on recurrence of bladder cancer in Belgium.	Goossens ME, Buntinx F, Joniau S, Ackaert K, Ameye F, Billiet I, Braeckman J, Breugelmans A, Darras J, Dilen K, Goeman L, Kellen E, Tombal B, Van Bruwaene S, Van Cleyenbreuge B, Van der Aa F, Vekemans K, Van Poppel H, Zeegers MP.	BMC Urol. 2012 Mar 21;12:8. doi: 10.1186/1471-2490-12-8.	protocol

## 11 Referenzen

- 
- <sup>1</sup> Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. *Arch Intern Med* 2008; 168:404.
- <sup>2</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Sunde RA. Selenium. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:225-37
- <sup>3</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Sunde RA. Selenium. In: Bowman B, Russell R, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 9th ed. Washington, DC: International Life Sciences Institute; 2006:480-97
- <sup>4</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Terry EN, Diamond AM. Selenium. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:568-87
- <sup>5</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Terry EN, Diamond AM. Selenium. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:568-87
- <sup>6</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Davis CD. Selenium supplementation and cancer prevention. *Curr Nutr Rep* 2012;1:16-23.
- <sup>7</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Sunde RA. Selenium. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:225-37
- <sup>8</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Terry EN, Diamond AM. Selenium. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:568-87
- <sup>9</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Sunde RA. Selenium. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:711-8
- <sup>10</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Sunde RA. Selenium. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:225-37
- <sup>11</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Sunde RA. Selenium. In: Bowman B, Russell R, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 9th ed. Washington, DC: International Life Sciences Institute; 2006:480-97
- <sup>12</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes: Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. National Academy Press, Washington, DC, 2000.
- <sup>13</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Sunde RA. Selenium. In: Bowman B, Russell R, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 9th ed. Washington, DC: International Life Sciences Institute; 2006:480-97; nach Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes: Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. National Academy Press, Washington, DC, 2000.; nach Rayman MP. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *Br J Nutr* 2008;100:254-68. [[PubMed abstract](#)]; und nach Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* 2012;379:1256-68. [[PubMed abstract](#)]
- <sup>14</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Sunde RA. Selenium. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:225-37
- <sup>15</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Sunde RA. Selenium. In: Bowman B, Russell R, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 9th ed. Washington, DC: International Life Sciences Institute; 2006:480-97
- <sup>16</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Sunde RA. Selenium. In: Bowman B, Russell R, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 9th ed. Washington, DC: International Life Sciences Institute; 2006:480-97; und nach Sunde RA. Selenium. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:711-8
- <sup>17</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. What We Eat in America, 2009-2010

---

<sup>18</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Bailey RL, Gahche JJ, Lentino CV, Dwyer JT, Engel JS, Thomas PR, et al. Dietary supplement use in the United States, 2003-2006. *J Nutr* 2011;141:261-6. [[PubMed abstract](#)]

<sup>19</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Laclaustra M, Stranges S, Navas-Acien A, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium and serum lipids in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Atherosclerosis* 2010;210:643-8. [[PubMed abstract](#)], nach Xun P, Bujnowski D, Liu K, Morris JS, Guo Z, He K. Distribution of toenail selenium levels in young adult Caucasians and African Americans in the United States: the CARDIA Trace Element Study. *Environ Res* 2011;111:514-9. [[PubMed abstract](#)]; und nach Niskar AS, Paschal DC, Kieszak SM, Flegal KM, Bowman B, Gunter EW, et al. Serum selenium levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Biol Trace Elem Res* 2003;91:1-10. [[PubMed abstract](#)]

<sup>20</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Sunde RA. Selenium. In: Bowman B, Russell R, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 9th ed. Washington, DC: International Life Sciences Institute; 2006:480-97; nach Sunde RA. Selenium. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:711-8; nach Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes: Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. National Academy Press, Washington, DC, 2000.; nach Rayman MP. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *Br J Nutr* 2008;100:254-68. [[PubMed abstract](#)]; und nach Chen J. An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). *Asia Pac J Clin Nutr* 2012;21:320-6. [[PubMed abstract](#)]

<sup>21</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes: Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. National Academy Press, Washington, DC, 2000.

<sup>22</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Sunde RA. Selenium. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:225-37; nach Sunde RA. Selenium. In: Bowman B, Russell R, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 9th ed. Washington, DC: International Life Sciences Institute; 2006:480-97; nach Sunde RA. Selenium. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:711-8; nach Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes: Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. National Academy Press, Washington, DC, 2000.; nach Rayman MP. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *Br J Nutr* 2008;100:254-68. [[PubMed abstract](#)]; und nach Jirong Y, Huiyun P, Zhongzhe Y, Birong D, Weimin L, Ming Y, et al. Sodium selenite for treatment of Kashin-Beck disease in children: a systematic review of randomised controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:605-13. [[PubMed abstract](#)]

<sup>23</sup> <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (13.8.13) nach Sunde RA. Selenium. In: Bowman B, Russell R, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 9th ed. Washington, DC: International Life Sciences Institute; 2006:480-97; und nach Sunde RA. Selenium. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:711-8

<sup>24</sup> Quelle: Präsentation von Cem Ekmekcioglu der MedUni Wien, verfügbar unter [http://www.ages.at/uploads/media/09\\_Ekmekcioglu\\_MedUniWien\\_01.pdf](http://www.ages.at/uploads/media/09_Ekmekcioglu_MedUniWien_01.pdf) (AGES website nach Suche "Selen")

<sup>25</sup> <http://de.wikipedia.org/wiki/Selenmangel#Ausscheidung> nach Biesalski H.-K., e.a.: *Ernährungsmedizin: Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer*, Georg Thieme Verlag, 2004, S. 171ff, 207, 330, ISBN 3-13-100293-X; nach Claus Leitzmann, Claudia Müller, Petra Michel, Ute Brehme, Andreas Hahn, Heinrich Laube: *Ernährung in Prävention und Therapie*. Ein Lehrbuch. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, 2003, ISBN 3-8304-5273-X, S. 75ff; und nach Petro E. Petrides: *Spurenelemente*. In: Georg Löffler, Petro E. Petrides, Peter C. Heinrich (Hrsg.): *Biochemie und Pathobiochemie*. 8. Auflage. Springer Verlag, Berlin 2006, ISBN 3-540-32680-4, 22, S. 676

<sup>26</sup> Quelle: Präsentation von Cem Ekmekcioglu der MedUni Wien, verfügbar unter [http://www.ages.at/uploads/media/09\\_Ekmekcioglu\\_MedUniWien\\_01.pdf](http://www.ages.at/uploads/media/09_Ekmekcioglu_MedUniWien_01.pdf) (AGES website nach Suche "Selen")

<sup>27</sup> <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:183:0051:0057:DE:PDF> (20.8.2013)

<sup>28</sup> <http://www.health-claims-verordnung.de/resources/hcvo-verordnungstext-berichtigt.pdf>

- <sup>29</sup> OGH Entscheidung 100bS409/02y; Entscheidungsdatum 29.04.2003  
[http://www.ris.bka.gv.at/Dokument.wxe?Abfrage=Justiz&Dokumentnummer=JJT\\_20030429\\_OGH0002\\_0100BS00409\\_02Y0000\\_000](http://www.ris.bka.gv.at/Dokument.wxe?Abfrage=Justiz&Dokumentnummer=JJT_20030429_OGH0002_0100BS00409_02Y0000_000) (15.10.2013)
- <sup>30</sup> OGH Entscheidung 100bS409/02y; Entscheidungsdatum 29.04.2003  
[http://www.ris.bka.gv.at/Dokument.wxe?Abfrage=Justiz&Dokumentnummer=JJT\\_20030429\\_OGH0002\\_0100BS00409\\_02Y0000\\_000](http://www.ris.bka.gv.at/Dokument.wxe?Abfrage=Justiz&Dokumentnummer=JJT_20030429_OGH0002_0100BS00409_02Y0000_000) (15.10.2013)
- <sup>31</sup>  
<http://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20001483> (abgefragt am 29.8.2013)
- <sup>32</sup>  
<http://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20000003> (abgefragt am 29.8.2013)
- <sup>33</sup> Mark Lohmann, 30.05.2012, „Nahrungsergänzungsmittel Nutzen und Risiko“, AGES, Wien;  
[http://www.ages.at/uploads/media/01\\_Lohmann\\_BfR\\_01.pdf](http://www.ages.at/uploads/media/01_Lohmann_BfR_01.pdf) (13.8.13)
- <sup>34</sup> Mark Lohmann, 30.05.2012, „Nahrungsergänzungsmittel Nutzen und Risiko“, AGES, Wien;  
[http://www.ages.at/uploads/media/01\\_Lohmann\\_BfR\\_01.pdf](http://www.ages.at/uploads/media/01_Lohmann_BfR_01.pdf) (13.8.13) eigene Interpretation
- <sup>35</sup>  
[http://www.hauptverband.at/portal27/portal/hvbportal/channel\\_content/cmsWindow?action=2&p\\_menuid=72429&p\\_tabid=5](http://www.hauptverband.at/portal27/portal/hvbportal/channel_content/cmsWindow?action=2&p_menuid=72429&p_tabid=5)
- <sup>36</sup> [http://www.hauptverband.at/mediaDB/MMDB136920\\_EBM\\_%20Manual.pdf](http://www.hauptverband.at/mediaDB/MMDB136920_EBM_%20Manual.pdf)
- <sup>37</sup> <http://www.uptodate.com/contents/cancer-prevention?topicKey=PC/6> cancer prevention (abgefragt am 29.8.2013)
- <sup>38</sup> Clark LC. The epidemiology of selenium and cancer. *Fed 166. Proc* 1985; 44:2584.
- <sup>39</sup> Combs GF Jr. Current evidence and research needs to support a health claim for selenium and cancer prevention. *J Nutr* 2005; 135:343.
- <sup>40</sup> Steevens J, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Schouten LJ. Selenium status and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes: the Netherlands cohort study. *Gastroenterology* 2010; 138:1704.
- <sup>41</sup> Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. *Arch Intern Med* 2008; 168:404.
- <sup>42</sup> Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996; 276:1957.
- <sup>43</sup> Bardia A, Tleyjeh IM, Cerhan JR, et al. Efficacy of antioxidant supplementation in reducing primary cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:23.
- <sup>44</sup> Myung SK, Kim Y, Ju W, et al. Effects of antioxidant supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2010; 21:166.
- <sup>45</sup> Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, et al. SELECT: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial: rationale and design. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000; 3:145.
- <sup>46</sup> 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; 301:39.
- <sup>47</sup> [www.patientenkompetenz.org](http://www.patientenkompetenz.org)
- <sup>48</sup> 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.CD005037.pub2.
- <sup>49</sup> Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2008 Sep 15;123(6):1227-39. doi: 10.1002/ijc.23754.
- <sup>50</sup> Tabassum A, Bristow RG, Venkateswaran V. Ingestion of selenium and other antioxidants during prostate cancer radiotherapy: a good thing?. *Cancer Treat Rev*. 2010 May;36(3):230-4. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.12.008. Epub 2010 Jan 15.
- <sup>51</sup> Fritz H, Kennedy D, Fergusson D, Fernandes R, Cooley K, Seely A, Sagar S, Wong R, Seely D. Selenium and lung cancer: a systematic review and meta analysis. *PLoS One*. 2011;6(11):e26259. doi: 10.1371/journal.pone.0026259. Epub 2011 Nov 4.



- 
- <sup>52</sup> Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, Vinceti M, Zeegers MPA, Horneber M. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 5. Art. No.: CD005195. DOI: 10.1002/14651858.CD005195.pub2.
- <sup>53</sup> Hurst R, Hooper L, Norat T, Lau R, Aune D, Greenwood DC, Vieira R, Collings R, Harvey LJ, Sterne JA, Beynon R, Savovic J, Fairweather-Tait SJ. Selenium and prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jul;96(1):111-22. doi: 10.3945/ajcn.111.033373. Epub 2012 May 30.
- <sup>54</sup> Amaral AF, Cantor KP, Silverman DT, Malats N. Selenium and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Sep;19(9):2407-15. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0544. Epub 2010 Aug 31.
- <sup>55</sup> Lee EH, Myung SK, Jeon YJ, Kim Y, Chang YJ, Ju W, Seo HG, Huh BY. Effects of selenium supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Cancer*. 2011 Nov;63(8):1185-95. doi: 10.1080/01635581.2011.607544. Epub 2011 Oct 17.
- <sup>56</sup> Ou Y, Jiang B, Wang X, Ma W, Guo J. Selenium and colorectal adenomas risk: a meta-analysis. *Nutr Cancer*. 2012;64(8):1153-9. doi: 10.1080/01635581.2012.722248.
- <sup>57</sup> Cooper K, Squires H, Carroll C, Papaioannou D, Booth A, Logan RF, Maguire C, Hind D, Tappenden P. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010 Jun;14(32):1-206. doi: 10.3310/hta14320.
- <sup>58</sup> Cortes-Jofre M, Rueda JR, Corsini-Munoz G, Fonseca-Cortes C, Caraballoso M, Bonfill Cosp X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD002141. doi: 10.1002/14651858.CD002141.pub2.
- <sup>59</sup> Jiang L, Yang KH, Tian JH, Guan QL, Yao N, Cao N, Mi DH, Wu J, Ma B, Yang SH. Efficacy of antioxidant vitamins and selenium supplement in prostate cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Cancer*. 2010;62(6):719-27. doi: 10.1080/01635581.2010.494335.