

## **Selen in der komplementären Onkologie: Eine kritische Stellungnahme zur SELECT-Studie**

von

Uwe Gröber

Akademie für Mikronährstoffmedizin, Essen

Mitglied des Arbeitskreises Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRIO) der Deutschen Krebsgesellschaft, Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Nährstoff-Akademie Salzburg.

### **Einleitung**

Das Spurenelement Selen steht aufgrund seiner multiplen antioxidativen, antientzündlichen und immunmodulierenden Eigenschaften wie kein anderes Spurenelement im Fokus der Wissenschaft, insbesondere in der Intensiv- und Krebsmedizin. Ein adäquater Selenstatus ist Voraussetzung für die optimale Funktion selenocysteinhaltiger Proteine, die den Redoxhaushalt und die antioxidative Kapazität der Zellen und zahlreicher Gewebe (z.B. Schilddrüse) regulieren. Redoxprozesse sind integraler Bestandteil von zellulären Regenerationszyklen und Signaltransduktionskaskaden. Störungen der endogenen Radikalhomöostase sind auf vielfältige Weise mit vorzeitigen Alterungsprozessen, funktionellen Beeinträchtigungen von Geweben und Organen sowie Schäden des humanen Genpools und Erkrankungen wie Krebs assoziiert.

### **Selen in der komplementären Onkologie**

In der komplementären Onkologie zählt Selen zu den am besten nach Evidenz-basierten Kriterien erforschten Mikronährstoffen. Sowohl in vitro als auch in vivo liegen Daten für eine positive Beeinflussung durch Supplementierung von Selen im Rahmen der Krebsprävention und bei der Reduktion von Nebenwirkungen durch Strahlen- und Chemotherapie (z.B. Cisplatin, Anthrazykline) vor (1). Weltweit erstmalig konnte nun auch vor kurzem die radioprotektive Wirkung von Selen ohne negative Beeinflussung des Gesamtüberlebens durch eine randomisierte radioonkologische Studie belegt werden (2).

### **Große Selen-Studie vorzeitig abgebrochen - Ist Selen schädlich?**

In Deutschland hat die kürzlich vorzeitig abgebrochene US-amerikanischen Studie SELECT zur Primärprävention des Prostatakarzinoms für eine große Verunsicherung bei Ärzten und Apothekern gesorgt. Das Deutsche Ärzteblatt titulierte u.a. „*Studie gestoppt: Vitamin E und Selen mit potentiellen Risiken in der der Prävention des Prostatakarzinoms*“. Auch die pharmazeutische Fachpresse schloss sich an und sprach sogar Warnungen vor Selenhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln aus. Es ist manchmal hilfreich – insbesondere in Deutschland - nicht nur den Abstract einer Studie zu lesen, sondern die gesamte Studie und das Studiendesign bevor man vorzeitige Rückschlüsse macht und die damit verbundenen

Fehlinformationen an die eigene Zunft breit streut. Eine etwas weniger emotionale, dafür aber wissenschaftliche Betrachtung der SELECT-Studie (4) soll im Folgenden vorgestellt werden.

### **Einfluss des Selenspiegels auf die Gesamt- und Krebsmortalität**

Im Jahr 2008 erschien eine detaillierte Analyse, die die Ergebnisse betreffend einer Langzeitbeobachtung von 13887 erwachsenen US-Bürgern aufzeigt. Diese Arbeit unterstützt die Hypothese, dass erst bei Selenwerten im Plasma zwischen ca. 110 und 130  $\mu\text{g/l}$  (entspricht 130 und 150  $\mu\text{g/l}$  im Vollblut) eine optimale Expression aller Selenoproteine erfolgt und damit ein gesundheitsförderliches Optimum der Selenversorgung erreicht ist. Unterhalb und oberhalb dieses Wertebereiches zeigte sich eine tendenziell erhöhte Gesamt- und auch Krebsmortalität. Damit deutet sich an, dass auch zu hohe Selenwerte im Serum ( $> 150 \mu\text{g/l}$ ) langfristig einen negativen Einfluss auf die Gesundheit haben könnten (2) (Abb. 1).

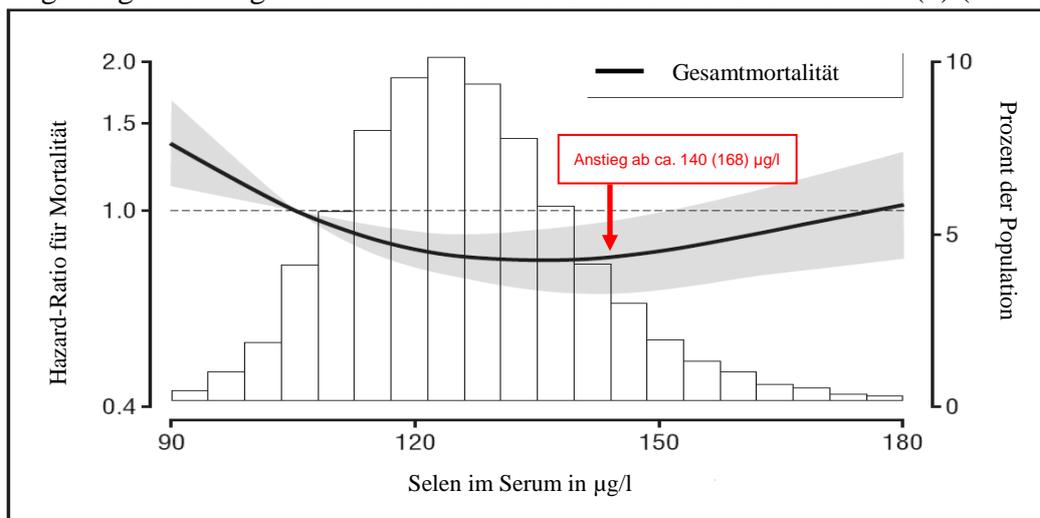


Abbildung 1. Gesamt- und Krebsmortalität in Abhängigkeit vom Selenspiegel im Serum (adjustiert für Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Bildung, Familieneinkommen, Menopausenstatus, Alkohol- und Nikotinkonsum, Serum-Cotinin, Sport, Body Mass Index, Vitamin- und Mineralstoffsupplementation, C-reaktives Protein, Hypercholesterinämie, Hypertonus, glomeruläre Filtrationsrate und Diabetes mellitus Typ 2) modifiziert nach Bleys et al. 2008 (1)

### **Kontroverse Daten hinsichtlich Krebsprävention durch Selen Aktuell abgebrochene Präventionsstudie - SELECT**

Im Oktober 2008 wurde die sogenannte SELECT-Studie (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) auf Grund eines fehlenden protektiven Effekts auf die Prostatakrebsinzidenz und eines nicht signifikanten Anstiegs der Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 im Selenarm abgebrochen (4). Diese Entwicklung war überraschend, denn die amerikanischen Gesundheitsbehörden hatten mit hohem finanziellen Einsatz diese weltweit größte Prostatakarzinom-Präventionsstudie initiiert und entsprechend hohe Erwartungen geweckt. Die Studie umfasste insgesamt 35533 Probanden mit folgenden vier Untersuchungsarmen:

- |  |
|--|
| Gruppe 1: 200 $\mu\text{g}$ Selen als Selenomethionin + Placebo (n=8910) |
| Gruppe 2: 400 IE Vitamin E als Razemat + Placebo (n=8904)                |
| Gruppe 3: 200 $\mu\text{g}$ Selen + 400 IE Vitamin E (n=8863)            |
| Gruppe 4: Placebo + Placebo (n=8856)                                     |

Es war geplant, von 2001 an diese doppelt-geblindete und Placebo-kontrollierte Studie über einen Gesamtzeitraum von 7-12 Jahren an 400 verschiedenen Zentren durchzuführen, und neben dem primären Endpunkt, der Prostatakrebsinzidenz, auch sekundäre Endpunkte wie

z.B. den Effekt auf die M. Alzheimer Rate (PREADVISE Studienarm, Prevention of Alzheimer's Disease), oder auf die Katarakt-Entstehung und Makula-Degeneration (SEE-Arm, SELECT Eye Endpoints) zu erfassen. Eine weiterlaufende Beobachtung der Teilnehmer erfolgt noch über die nächsten Jahre, aber die aktive und kontrollierte Einnahme der Supplemente ist beendet.

Aus wissenschaftlicher und praxisorientierter Sicht sind zum Studiendesign und frühen Abbruch einige kritische Bemerkungen zu machen (Tab.1):

1. Das faktorielle 2x2 Design erschien von Anfang an wenig geeignet, die primäre Fragestellung der Studie (Prostatakarzinominzidenz) hinreichend zu beantworten. Außerdem erschien eine geplante Reduktion der Prostatakarzinominzidenz um mindestens 25% viel zu optimistisch (5).

2. Die SELECT-Studie liefert daher weder Hinweise auf eine Schädlichkeit des Spurenelementes Selen noch belegen die Daten eine Ineffektivität im Rahmen der Prävention des Prostatakarzinoms. Im Besonderen ist es aufgrund des fundamental hohen basalen Selenstatus der US-Amerikaner (ca. 135 µg/l) unmöglich, aus dieser Studie sinnvolle Schlussfolgerungen auf die Wirkung einer Supplementierung von Selen in schlecht versorgten Individuen zu ziehen (6).

**Tab.1: Kritikpunkte der SELECT-Studie**

| <b>Studienergebnis</b>   | <b>Bewertung</b>   | <b>methodischer Fehler</b>   |
|--|--|--|
| kein Einfluß auf die Prostatakarzinominzidenz durch Selen<br><b>Hazard-Ratios für die Inzidenz von PC:</b><br>Placebo: 1,0<br>Selen: 1,04<br>Selen + Vitamin E: 1,05<br>Vitamin E: 1,13<br>(alle p>0,15) | Ein Selenmangel lag bei den Probanden nicht vor.   | Selen wurde unabhängig vom Selenspiegel im Serum gegeben. Die mittleren Serum-Selenspiegel lagen bereits vor Supplementierung bei 135 µg/l. Bei Studienabbruch bei 253 µg/l.<br><b>Zum Vergleich:</b> In Deutschland liegen die Selenspiegel im Serum durchschnittlich bei 60-100 µg/l.                          |
| kein Einfluß auf die Prostatakarzinominzidenz durch Selen  | Es wurden 200 µg Selen als gereinigtes Selenomethionin eingesetzt, das sich bekanntlich bei derartig hoher Tagesdosierung im Körper anreicher!   | Selenomethionin wird im Körper wie normales Schwefelmethionin bei der Proteinbiosynthese verstoffwechselt und kann sich somit bis zur Toxizität anreichern. Es steht den Selenoenzymen nicht unmittelbar sofort zur Verfügung.   |
| Erhöhtes relatives Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 für Selen von 1,07 gegenüber Placebo mit 1,0 (p=0,16)  | Der Anstieg der Diabetesinzidenz bei alleiniger Selengabe betrug 10 %, bei Placebogabe 9,3 %. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant.<br><br>Der vermeintliche Anstieg spiegelt nur den allgemeinen Anstieg der Diabetesinzidenz in den USA wider. | Die Diabetesinzidenz war kein primärer Endpunkt der Studie. Daher waren die Studiengruppen auch nicht nach den Risikofaktoren insbesondere dem Body Mass Index stratifiziert.<br><br>Insgesamt waren die Zahlen nicht auf den allgemeinen Anstieg an Diabetes in den USA korrigiert (von 2001 bis 2007 um 16 %). |

Das Fazit der SELECT-Studie muss demnach für Mitteleuropäer lauten:

1. Man sollte eine Langzeitanwendung von Selen immer unter laufenden Kontrollen des Selenpiegels im Serum oder Vollblut durchführen, um einen erwiesenermaßen optimalen Selenstatus zu erreichen und erhalten.
2. Anorganische Selenformen wie Natriumselenit oder Natriumselenat sind aufgrund der geringen Akkumulationsgefahr und besseren therapeutischen Steuerbarkeit für die Prävention und vor allem für Therapie besser geeignet.
3. Vor der Einnahme von Selenhaltigen Supplementen (z.B. im Rahmen der Krebstherapie) ist es sinnvoll zuerst den Selenstatus labordiagnostisch zu objektivieren (Parameter: Selen im Vollblut in  $\mu\text{g/l}$ ) nach dem Motto „*Empfehlung ist gut, Kontrolle ist besser!*“.

## Referenzen

1. Mücke R, Schomburg L, Gröber U, Holzhauser P, Micke O, Komplementärer Seleneinsatz in der Onkologie. *Der Onkologe*, 2010; 16: 181-186.
2. Mücke R, Schomburg L, Glatzel M, Multicenter, phase III trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2009; 75: in press
3. 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: 404-410
4. Lippmann SM, Klein EA, Goodman PJ, 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: 39-51.
5. Moyad MA. (2002) Selenium and vitamin E supplements for prostate cancer: Evidence or embellishment? *Urology*, 2002; 59: 9-19.
6. Gröber U, Selenium in complementary oncology. A critical comments on the SELECT trial. *Med Monatsschr Pharm*, 2010; 33(4):140-142.
7. Gröber U, Holzhauser P, Kisters K, Besser durch die Krebstherapie. Mehr Lebensqualität mit den richtigen Vitaminen und Mineralstoffen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2014.