

# Selen in der komplementären Onkologie

## Eine kritische Stellungnahme zur SELECT-Studie

Uwe Gröber, Essen

**In Deutschland hat die vorzeitig abgebrochene US-amerikanischen SELECT-Studie zur Primärprävention des Prostatakarzinoms für große Verunsicherung bei Ärzten und Apothekern gesorgt.**

**Das Deutsche Ärzteblatt titulierte u.a. „Studie gestoppt: Vitamin E und Selen mit potenziellen Risiken in der Prävention des Prostatakarzinoms“. Auch die pharmazeutische Fachpresse schloss sich an und sprach sogar Warnungen vor selenhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln aus. Es ist manchmal hilfreich, die gesamte Studie und das Studiendesign zu analysieren und nicht nur den Abstract einer Studie zu lesen, bevor man vorschnell Rückschlüsse zieht und die damit verbundenen Fehlinformationen breit streut. Eine etwas weniger emotionale, dafür wissenschaftliche Betrachtung der SELECT-Studie soll im Folgenden vorgestellt werden.**

### Die Bedeutung von Selen für den Organismus

Das Spurenelement Selen steht aufgrund seiner vielfältigen antioxidativen, antientzündlichen und immunmodulierenden Eigenschaften wie kein anderes Spurenelement im Fokus der Wissenschaft, insbesondere in der Intensiv- und Krebsmedizin. Ein ausgewogener Selenstatus ist Voraussetzung für die optimale Funktion selenocysteinhaltiger Proteine, die die antioxidative Kapazität und den Redoxhaushalt von Zellen und Organen (z. B. der Schilddrüse) regulieren. Redoxprozesse sind ein wesentlicher Bestandteil der zellulären Regeneration und von Signalwegen. Störungen des endogenen Radikal-Haushalts sind auf vielfältige Weise mit vorzeitigen Alterungsprozessen, funktionellen Beeinträchtigungen von Geweben und Organen, Schäden des humanen Genpools und Erkrankungen wie beispielsweise Krebs assoziiert.

### Selen in der komplementären Onkologie

In der komplementären Onkologie zählt Selen zu den Mikronährstoffen, die am besten nach evidenzbasierten Kriterien erforscht wurden. Sowohl in vitro als auch in vivo liegen Daten vor, die für einen positiven Einfluss einer Selen-Zufuhr sprechen, im Rahmen der Krebsprävention wie auch zur Reduktion von Nebenwirkungen unter Strahlen- und Chemotherapie (z. B. durch Cisplatin oder Anthracycline) [1]. Weltweit erstmalig konnten Mücke et al. in einer randomisierten radioonkologischen Phase-III-Studie die radioprotektive Wirkung von Selen belegen [2]. Bei Patientinnen mit Uterus- oder Zervixkarzinom und niedrigen Selenwerten im Plasma (<84 µg/l) konnte durch hoch dosierte orale Selengebe

während und nach der Strahlentherapie der Selenspiegel signifikant erhöht und die Häufigkeit von Durchfällen, einer üblichen Folge der Bestrahlung des Bauchraums, signifikant reduziert werden.

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

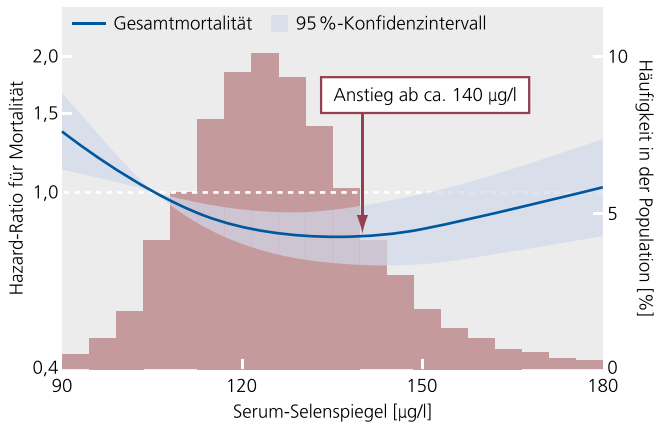
Im Jahr 2008 erschien eine detaillierte Analyse, die die Ergebnisse einer Langzeitbeobachtung von 13 887 erwachsenen US-Bürgern aufzeigt. Diese Arbeit unterstützt die Hypothese, dass erst bei Selenwerten im Plasma zwischen 110 und 130 µg/l (entsprechend ca. 130–155 µg/l im Vollblut) eine optimale Expression aller Selenoproteine erfolgt und damit ein gesundheitsförderliches Optimum der Selenversorgung erreicht ist. Unterhalb und oberhalb dieses Wertebereichs zeigte sich eine tendenziell erhöhte Gesamt- und auch Krebsmortalität. Damit deutet sich an, dass auch zu hohe Selenwerte im Serum (> 150 µg/l) langfristig einen negativen Einfluss auf die Gesundheit haben könnten (**Abb. 1**) [3].

### Kontroverse über Selen nach Abbruch der Präventionsstudie SELECT

Im Oktober 2008 wurde die sogenannte SELECT-Studie (The selenium and vitamin E cancer prevention trial, siehe **Kasten**) aufgrund eines fehlenden protektiven Effekts auf die Prostata-

Uwe Gröber, Akademie für Mikronährstoffmedizin, Zweigertstr. 55, 45130 Essen, E-Mail: uwegroeber@gmx.net

## Mit der Bitte um Korrektur



**Abb. 1. Gesamt mortalität in Abhängigkeit des Serum-Selenspiegels sowie die Häufigkeitsverteilung der Selenspiegel in der Studienpopulation, modifiziert nach Bleys et al. [3]**

karzinom-Inzidenz abgebrochen. Die Auswertung der Daten ergab außerdem einen nicht signifikanten Anstieg der Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 im Selenarm [4]. Diese Entwicklung der Studie war überraschend, denn die amerikanischen Gesundheitsbehörden hatten mit hohem finanziellem Einsatz diese weltweit größte Prostatakarzinom-Präventionsstudie initiiert und entsprechend hohe Erwartungen geweckt.

Aus wissenschaftlicher und praxisorientierter Sicht sind zum Studiendesign und frühen Abbruch der Studie einige kritische Bemerkungen zu machen.

#### Studiendesign

Das faktorielle 2x2-Design erschien von Anfang an wenig geeignet, die primäre Fragestellung der Studie (Prostatakarzinom-Inzidenz) hinreichend zu beantworten. Insbesondere erschien eine geplante Reduktion der Prostatakarzinom-Inzidenz um mindestens 25% viel zu optimistisch [5].

#### Studienabbruch

**Kein Einfluss auf die Prostatakarzinom-Inzidenz.** Die Studie wurde abgebrochen, weil kein protektiver Einfluss der Studienmedikation auf die Inzidenz von Prostatakarzinomen erkennbar war. Die Hazard-Ratios für das Auftreten eines Prostatakarzinoms betragen im Vergleich mit Placebo (= 1,0) für Selen 1,04, für Selen + Vitamin E 1,05 und für Vitamin E 1,13 (alle  $p > 0,15$ ).

**Erster Kritikpunkt:** Ein Selenmangel lag bei den Probanden nicht vor (methodischer Fehler).

Selen wurde unabhängig vom Serum-Selenspiegel gegeben. Die mittleren Serum-Selenspiegel lagen bereits vor Supplementierung bei 135 µg/l, bei Studienabbruch bei 253 µg/l. Zum Vergleich: In Deutschland liegen die Selenspiegel im Serum durchschnittlich bei 60–100 µg/l.

**Zweiter Kritikpunkt:** Es wurden 200 µg Selen als gereinigtes Selenomethionin eingesetzt, das bekanntlich bei derartig hoher Tagesdosierung im Körper akkumuliert. Selenomethionin wird im Körper wie normales Schwefelmethionin bei der Proteinbiosynthese verstoffwechselt und kann sich somit bis zur Toxizität anreichern. Es steht den Selen-Enzymen nicht unmittelbar sofort zur Verfügung. Die Verwendung von Se-

#### Die SELECT-Studie

Diese doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie umfasste insgesamt 35 533 männliche Probanden über 50 Jahre. Sie erhielten täglich 200 µg Selen als Selenomethionin, 400 I. E. Vitamin E als racemisches Alpha-Tocopherol-Acetat oder/und Placebo und waren einem von vier Untersuchungsarmen zugeteilt:

Selen + Placebo (n=8752), Vitamin E + Placebo (n=8737), Selen + Vitamin E (n=8703), Placebo + Placebo (n=8696). Die Studie sollte von 2001 an über einen Gesamtzeitraum von 7–12 Jahren an 400 verschiedenen Zentren durchgeführt werden.

Primärer Endpunkt war die Auswirkung der Supplemente auf die Prostatakarzinominzidenz. Es war geplant, neben dem primären Endpunkt auch sekundäre Endpunkte wie den Effekt auf die Alzheimer-Erkrankungsrate oder auf die Katarakt-Entstehung und Makuladegeneration zu erfassen. Ausschlusskriterien waren ein bekanntes Prostatakarzinom, ein Serum-PSA(Prostata-spezifisches Antigen)-Wert  $> 4$  µg/l sowie ein Krebsverdacht durch Tastuntersuchung vom Enddarm aus (digital-rektale Untersuchung). Während der Studiendauer wurden Blut und Prostatagewebeproben untersucht. Eine weiterlaufende Beobachtung der Teilnehmer erfolgt noch über die nächsten Jahre, aber die aktive und kontrollierte Einnahme der Supplemente ist beendet.

lenomethionin ist ebenfalls als methodischer Fehler anzusehen.

**Nichtsignifikant erhöhtes Diabetes-Risiko.** Das relative Risiko für das Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 betrug für die Supplementierung mit Selen 1,07 (Placebo 1,0;  $p=0,16$ ). **Dritter Kritikpunkt:** Der Anstieg der Diabetes-Inzidenz bei alleiniger Selen-Gabe betrug 10%, bei Placebo-Gabe 9,3%. (Vitamin E: 9,1%; Vitamin E + Selen: 9,7%). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Daten spiegeln nur den allgemeinen Anstieg der Diabetes-Inzidenz in den USA wider.

Die Diabetes-Inzidenz war kein primärer Endpunkt der Studie. Daher ergibt sich als methodischer Fehler, dass die Studiengruppen nicht nach den Risikofaktoren, insbesondere dem Body-Mass-Index, stratifiziert waren. Insgesamt waren die Zahlen nicht auf den allgemeinen Anstieg der Diabetes-mellitus-Prävalenz in den USA korrigiert (Anstieg von 2001 bis 2007 um 16%).

#### Fazit

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

### Mit der Bitte um Korrektur

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

1. Eine Langzeitanwendung von Selen sollte immer unter laufenden Kontrollen des Selenspiegels im Serum oder Vollblut durchgeführt werden, um einen erwiesenermaßen optimalen Selenstatus zu erreichen und zu erhalten.
2. 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 µg/l).
3. Das organisch gebundene Selen in Form des Selenomethionins folgt im Stoffwechsel der proteinogenen Aminosäure L-Methionin. Da Selenomethionin direkt und statistisch in Konkurrenz zum normalen schwefelhaltigen Methionin in Proteine eingebaut wird, kann es bei erhöhter Zufuhr von Selenomethionin zu einer Akkumulation von Selen kommen. Anorganische Selenverbindungen wie Natriumselenit oder Natriumselenat sind aufgrund der geringeren Akkumulations-

gefahr und besseren therapeutischen Steuerbarkeit für die Prävention und vor allem für die Therapie besser geeignet als organische Selenverbindungen.

### Quellen

1. Mücke R, Schomburg L, Gröber U, et al. Komplementärer Seleneinsatz in der Onkologie. *Der Onkologe* 2010;16:181–6.
2. Mücke R, Schomburg L, Glatzel M, et al. Multicenter, phase III trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; doi:10.1016/j.ijrobp.2009.08.013. Im Druck.
3. Bley J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. *Arch Intern Med* 2008;168:404–10.
4. 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;301:39–51.
5. Moyad MA. Selenium and vitamin E supplements for prostate cancer: Evidence or embellishment? *Urology* 2002;59:9–19.

© DAV