



Selen – Hilfe bei Autoimmunthyreoiditis?

Wir erhalten in der Verordnungsberatung immer wieder Fragen zur Verordnungsfähigkeit von Selen zur Behandlung unterschiedlicher Erkrankungen. Insbesondere stehen Autoimmunthyreoididen (AIT) wie die Hashimoto-Thyreoiditis im Vordergrund. Den Stellenwert und die Verordnungsfähigkeit von Selenpräparaten wollen wir im Folgenden näher beleuchten.

Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen sind die häufigsten Autoimmunerkrankungen mit einer Prävalenz von bis zu 10 Prozent, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer. Häufigste Form ist die Hashimoto-Thyreoiditis, eine chronisch-lymphozytäre Entzündung der Schilddrüse. Dabei greift das eigene Immunsystem die Schilddrüse an, sodass sie langfristig nicht mehr ausreichende Mengen an Schilddrüsenhormonen produziert [1-3].

Selen ist als Bestandteil antioxidativer Enzyme an der Reduktion von OH-Radikalen beteiligt und damit für das antioxidative Schutzsystem der Zelle wichtig. Diese postulierte protektive Wirkung von supplementiertem Selen führt zum Einsatz bei entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen. Auch wenn Selen ein Bestandteil der Dejodasen und der antioxidativen Glutathionperoxidase, hier Schilddrüsenperoxidase (thyroid peroxidase, TPO), ist und sich bei AIT ein erhöhter Spiegel von Autoantikörpern gegen Schilddrüsenperoxidase (TPO-Antikörper) zeigt [2], ist die postulierte protektive Wirkung zu hinterfragen.

Studienlage bei Autoimmunthyreoiditis

Zur Wirkung des eingenommenen Selen bei Autoimmunthyreoiditis liegen randomisierte, meistens placebokontrollierte Studien mit maximal 100 Teilnehmenden je Studienarm vor. Selen wurde in diesen Studien in Tagesdosierungen von 80–200 µg über drei bis zwölf Monate eingenommen, in der Regel als Zusatz zu Levothyroxin. Dabei wurde vor allem der TPO-Antikörperspiegel untersucht. Allerdings lagen teilweise erhebliche methodische Mängel vor: keine Festlegung eines primären Endpunktes, unklare Randomisierung, keine Intention-to-treat-Auswertung sowie keine Angaben zur Verblindung [2].

In einem Cochrane-Review von 2013 wurden vier Studien mit einer durchschnittlichen Studiendauer von 7,5 Monaten (3 bis 18 Monate) und 463 Teilnehmende untersucht, wobei die Review-Autor*innen auf Grundlage der Ergebnisse dieser vier Studien nicht genügend Evidenz sahen, um den Einsatz von Selen bei der Behandlung der Hashimoto-Thyreoiditis zu unterstützen. In drei Studien reduzierte die tägliche Gabe von Selenomethionin 200 µg zwar den Serumspiegel von Anti-TPO deutlicher als Placebo, die klinische Relevanz blieb allerdings unklar, solange die TPO-Antikörperkonzentration weiterhin erhöht war [2, 4].

Es fehlen bisher größere randomisierte Vergleiche mit patientenrelevanten Endpunkten wie Symptome einer Hypothyreose. Eine bereits 2014 begonnene Studie mit 472 geplanten Teilnehmenden, die primär die Lebensqualität anhand eines validierten Scores prüft, soll erst im Dezember 2021 abgeschlossen sein, wobei bei einer vorgesehenen Einnahmedauer von 12 Monaten ausreichende Langzeitdaten nicht zu erwarten sind [2].

Nebenwirkungen von Selen

Beim Einsatz von Selen ist zu bedenken, dass seine therapeutische Breite relativ gering ist und es bei langfristiger Einnahme ohne tatsächlichen Mangel zu unerwünschten Wirkungen wie Müdigkeit, Gelenkschmerzen, Übelkeit, Durchfall und neurologischen Störungen kommen kann. Bei Jugendlichen ab 15 Jahren und bei Erwachsenen unterscheiden sich die Referenzwerte nach Geschlecht. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) gibt für männliche Jugendliche ab 15 Jahren und Männer einen Referenzwert für die Zufuhr von Selen 70 µg pro Tag, bei weiblichen Jugendlichen und Frauen 60 µg pro Tag an. Eine angemessene Selenzufuhr ist über eine vollwertige Ernährung möglich. Ohne Risiko für schädliche Nebenwirkungen ist laut Europäischer Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) für Erwachsene eine Zufuhrmenge von 300 µg Selen pro Tag, für Kinder und Jugendliche abhängig vom Körpergewicht zwischen 60 µg und 250 µg Selen pro Tag tolerierbar [5].

Ab dem Zehnfachen der empfohlenen Dosis können toxische Wirkungen auftreten. Bei dauerhafter Zufuhr sehr

hoher Mengen kann es zu einer Selenose kommen, die unter anderem mit dem Verlust von Haaren, gestörter Nagelbildung und einem charakteristischen knoblauchartigen Geruch der Atemluft einhergeht. Eine akute Selenvergiftung durch Zufuhr von mehreren Gramm Selen kann zu Herzversagen sowie Kammerflimmern und damit zum Tod führen. Aber auch Dosierungen innerhalb des Toleranzrahmens bergen mögliche Risiken [6].

Die Selen- und Vitamin-E-Krebspräventionsstudie (SELECT), eine multizentrische klinische Studie mit 35.000 Teilnehmenden, wurde 2008 vorzeitig beendet, da eine Auswertung ergeben hatte, dass sich weder mit Vitamin E (400 mg/d) noch mit Selen (200 µg/d) noch mit kombinierter Einnahme der beiden Antioxidanzien über durchschnittlich fünf Jahre der Entwicklung von Prostatakarzinomen vorbeugen lässt [7]. Die Nachbeobachtung der Teilnehmenden ergab im Jahr 2014, dass Männer, die zu Studienbeginn einen hohen Selenstatus hatten und nach dem Zufallsprinzip eine Selensupplementierung erhielten, sogar ein erhöhtes Risiko für hochgradigen Prostatakrebs hatten [8]. Auch in einem Cochrane-Review, das eigentlich die präventive Wirkung von Selen zur Krebsprävention in randomisierten kontrollierten Studien mit 27.232 Teilnehmenden zeigen sollte, haben gut durchgeführte Studien mit hoher Evidenzsicherheit keine vorteilhafte Wirkung von Selen bei der Reduzierung des Krebsrisikos gezeigt. Und einige randomisierte Studien deuteten auf ein erhöhtes Risiko durch Selen für hochgradigen Prostatakrebs, Typ-2-Diabetes und dermatologische Anomalien hin [9].

Fallbericht

In einem Fallbericht über eine 50-jährige Frau mit extrem eingeschränkter Sehschärfe und ausgeprägter Leukenzephalopathie mit normalem EEG wurde ein etwa 50-fach über der Norm (63–158 µg/l) liegender Selenwert mit 5.370 µg/l gefunden, nachdem die Frau angegeben hatte, regelmäßig Selen-Supplemente einzunehmen. Nach Selenentzug gingen die Symptome mit sinkenden Selenspiegeln zurück. Zwei Jahre später hatte die Frau keine Beschwerden mehr, die sich auf die Selenintoxikation zurückführen ließen. Gedächtnis- und Sehstörungen bei einer Selenvergiftung wurden schon öfter beobachtet [10].

Leistungs- und haftungsrechtliche Aspekte zur Verordnung von Selen

Selen ist als Nahrungsergänzungsmittel sowie als verschreibungsfreies oder verschreibungspflichtiges Arzneimittel im Handel. Die Arzneimittel sind nur zur Behandlung eines nachgewiesenen Selenmangels, der ernährungsmäßig nicht behoben werden kann, zugelassen. In dieser Indikation ist die Privatverordnung des niedriger dosierten, verschreibungsfreien Selenpräparates (Tagesdosis bis zu 70 µg/d) aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots nach § 12 Absatz 11 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) (siehe Infobox) zu bevorzugen. Erst wenn die Tagesdosis der verschreibungsfreien Präparate (bis zu 70 µg/d) überschritten werden muss, kommt eine Verordnung von verschreibungspflichtigem Selen in der zugelassenen Indikation auf Kassenrezept in Betracht [11].

Für alle anderen Behandlungen wie beispielsweise der Autoimmunthyreoiditis liegt keine Zulassung vor, sodass es sich hier um einen Off-Label-Use handelt. Einzelprüfanträge liegen vor.

Bei einer nicht zulassungskonformen Anwendung als Arzneimittel ist außerdem zu beachten, dass die Haftung bei den verordnenden Ärzt*innen liegt. Um dies zu vermeiden, ist es ratsam, sich von der Arzthaftung entbinden zu lassen – dies gilt für Off-Label-Verordnungen sowohl zulasten der GKV als auch zulasten der Versicherten [12].

Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 Absatz 11 AM-RL

Die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt soll nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zulasten der Versicherten verordnen, wenn sie zur Behandlung einer Erkrankung medizinisch notwendig, zweckmäßig und ausreichend sind. In diesen Fällen kann die Verordnung eines verschreibungspflichtigen Arzneimittels unwirtschaftlich sein.

Fazit

- Ein patientenrelevanter Nutzen von Selen zur Behandlung der Autoimmunthyreoiditis ist nicht belegt.
- Die langfristige Einnahme des essenziellen Spurenelements ohne tatsächlichen Mangel ist bedenklich aufgrund der relativ engen therapeutischen Breite und der eventuellen Risiken unter anderem für Prostatakrebs, Typ-2-Diabetes, dermatologische Anomalien oder im Einzelfall für Gedächtnis- und Sehstörungen.
- Die Verordnung von Selen außerhalb eines nachgewiesenen Selenmangels, der ernährungsmäßig nicht behoben werden kann, stellt einen Off-Label-Use dar.
- In der zugelassenen Indikation ist die Privatverordnung verschreibungsfreier Selenpräparate aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots zu bevorzugen.
- Einzelprüfanträge bei Verordnung von Selen zulasten der GKV liegen vor.

Literatur

- [1] Schott M, Scherbaum WA: Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. Dt Ärztebl 2006; 103(45): A 3023–32
- [2] Selen bei Autoimmunthyreoiditis? arznei-telegramm 2020; 51(10): 78–80
- [3] Blank I: Was ist eigentlich ... eine Hashimoto-Thyreoiditis? Dtsch Apoth Ztg 2008; 34: 78. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2008/daz-34-2008/was-ist-eigentlich-eine-hashimoto-thyreoiditis>
- [4] van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H: Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis. Cochrane Database Syst Rev 2013 Jun 6; (6): CD010223
- [5] Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE): Ausgewählte Fragen und Antworten zu Selen. <https://www.dge.de/wissenschaft/weiterepublikationen/faqs/selen/>
- [6] Selen: Oft eher schädlich als nützlich. Pharm Ztg (13.02.2013). <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/2013-02/selen-oft-eher-schaedlich-als-nuetzlich/>
- [7] National Cancer Institute: Prostate Cancer, Nutrition, and Dietary Supplements (PDQ®) – Health Professional Version. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/prostate-supplements-pdq>
- [8] National Cancer Institute: Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT): Questions and Answers. <https://www.cancer.gov/types/prostate/research/select-trial-results-qa>
- [9] Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C et al.: Selenium for preventing cancer. Cochrane Database Syst Rev 2018 Jan 29; (1): CD005195
- [10] Müller T: Hirnschaden durch zu viel Selen. Ärzte-Zeitung (12.07.2018). <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Hirnschaden-durch-zu-viel-Selen-232410.html>
- [11] Die Qual der Wahl: verschreibungsfrei versus verschreibungspflichtig. Verordnungsforum 2013; 26: 19–22
- [12] Arzneimittelverordnungen im Off-Label-Use: Was ist zu beachten? Verordnungsforum 2021; 56: 21–7