



Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen

Stellungnahme zur Einstufung von selenhaltigen Produkten (Nr. 02/2021)



Die EFSA hat auf Anfrage der Europäischen Kommission im Januar 2023 eine neue Stellungnahme zum *Tolerable Upper Intake Level (UL)* für Selen abgegeben. Die EFSA leitete in dieser Stellungnahme einen UL von 255 µg/d anstatt des im Jahr 2000 vom *Scientific Committee on Food* abgeleiteten UL von 300 µg/d ab.

Die Stellungnahme der EFSA finden Sie unter:

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2023.7704>

Thematischer Überblick

Selen ist ein essenzieller Bestandteil aller lebenden Organismen und kommt natürlicherweise in pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln vor. Selen wird in Produkten unterschiedlicher Kategorien wie Nahrungsergänzungsmitteln (NEM), Lebensmitteln für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diäten; LBMZ), angereicherten Lebensmitteln verwendet und ist wirksamer Bestandteil in Arzneimitteln. Eine toxische Überdosierung von Selen kann hingegen zu einer Selenose mit klinischen Symptomen führen. Ein Selenmangel liegt sowohl in Deutschland als auch in Europa – abgesehen von Krankheiten, die mit einer Störung der Selenaufnahme oder einem vermehrten Verlust von Selen verbunden sind – nur selten vor. Die rechtssichere Einstufung selenhaltiger Produkte erfolgt vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Zweckbestimmungen der verschiedenen Produktkategorien, in denen selenhaltige Produkte erhältlich sind und den stofflichen Eigenschaften des Selen. Insbesondere bei der rechtlichen Beurteilung von NEM und LBMZ kann es aufgrund vergleichbarer Dosierungen in Arzneimitteln zu Abgrenzungsfragen kommen.

Die Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen hat vor diesem Hintergrund Informationen zu selenhaltigen Produkten aus dem Bereich der Arzneimittel, LBMZ, angereicherte Lebensmittel und NEM zusammengetragen. Auf dieser Grundlage hat die Gemeinsame Expertenkommission eine Empfehlung zur Einstufung von selenhaltigen Produkten erstellt.

Die Gemeinsame Expertenkommission besteht neben Sachverständigen der amtlichen Arzneimittel- und Lebensmittelüberwachung, des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR), des Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mehrheitlich aus anerkannten, behördenexternen Sachverständigen, die in ihren Entscheidungen unabhängig sind. Die Geschäftsstelle wird gemeinsam vom BVL und dem BfArM geleitet.

Kontakt

Geschäftsstelle der Gemeinsamen Expertenkommission:

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit (BVL)

Referat 111

Gerichtstr. 49

13347 Berlin

E-Mail: expertenkommission@bvl.bund.de

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte (BfArM)

Validierung

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

E-Mail: expertenkommission@bfarm.de

Postverkehr bitte nur an das BVL

Weitere Informationen zur Gemeinsamen Expertenkommission im Internet:

www.bvl.bund.de/expertenkommission

www.bfarm.de/expertenkommission

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 5 |
| 1 Zusammenfassung der Stellungnahme | 7 |
| 2 Gegenstand der Stellungnahme | 9 |
| 2.1 Informationen zum Stoff | 9 |
| 2.1.1 Bioverfügbarkeit und Metabolismus der Selenverbindungen | 9 |
| 2.1.2 Vorkommen von Selen in Lebensmitteln | 10 |
| 2.2 Zufuhrreferenzwerte | 13 |
| 2.3 Versorgungsstatus | 14 |
| 2.3.1 Selenaufnahme über die Ernährung..... | 14 |
| 2.3.1.1 Erwachsene..... | 14 |
| 2.3.1.2 Kinder und Jugendliche | 15 |
| 2.3.1.3 Biomarker | 15 |
| 2.4 Zusatz von Selen zu Lebensmitteln..... | 16 |
| 2.4.1 Rechtssituation | 16 |
| 2.4.1.1 Nahrungsergänzungsmittel | 16 |
| 2.4.1.2 Angereicherte Lebensmittel | 17 |
| 2.4.1.3 Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diäten) ... | 17 |
| 2.4.1.4 Nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben | 17 |
| 2.4.2 Marktübersicht | 18 |
| 2.5 Toxikologische Informationen | 18 |
| 2.6 Selenhaltige Arzneimittel..... | 20 |
| 2.6.1 Monographien | 20 |
| 2.7 Risiken und Risikogruppen für einen möglichen Selenmangel | 21 |
| 2.8 Gefährdungspotenzial durch Interaktionen mit anderen Stoffen | 22 |
| 2.9 Risikobewertung..... | 22 |
| 3 Ergebnis und Diskussion..... | 24 |
| 3.1 Einstufung als Arzneimittel | 24 |
| 3.2 Einstufung als Lebensmittel: Anforderungen an die Lebensmittelsicherheit..... | 25 |
| 4 Empfehlung..... | 28 |
| 5 Referenzen | 29 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|---|
| AMG | Arzneimittelgesetz |
| ATC | Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (engl.: <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>) |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| BfR | Bundesinstitut für Risikobewertung |
| BGA | Bundesgesundheitsamt |
| BVerwG | Bundesverwaltungsgericht |
| BVL | Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit |
| D-A-CH | Ernährungsgesellschaften Deutschlands, Österreichs und der Schweiz |
| DGE | Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. |
| EFSA | Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (engl.: <i>European Food Safety Authority</i>) |
| EsKiMo | Ernährungsstudie als KiGGS-Modul |
| EU | Europäische Union |
| EuGH | Europäischer Gerichtshof |
| EVM | Expertengruppe für Vitamine und Mineralstoffe (engl.: <i>Expert Group on Vitamins and Minerals</i>) |
| FAO | Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (engl.: <i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>) |
| GPx3 | Glutathionperoxidase 3 |
| IOM | Institut für Medizin (engl.: <i>Institute of Medicine</i> ; heute: <i>National Academy of Medicine, NAM</i>) |
| i. Tr. | in Trockenmasse |
| i. V. m. | in Verbindung mit |
| KiGGS | Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland |
| LBMZ | Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diäten) |
| LFGB | Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch |
| LMBG | Lebensmittel- und BedarfsgegenständeGesetzbuch |
| LMIV | Lebensmittelinformationsverordnung (Verordnung (EU) Nr. 1169/2011) |
| LOAEL | <i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i> |
| NEM | Nahrungsergänzungsmittel |
| NemV | Nahrungsergänzungsmittelverordnung |
| NIH | Nationale Gesundheitsinstitute (engl.: <i>National Institutes of Health</i>) |
| NOAEL | <i>No Observed Adverse Effect Level</i> |

| | |
|-------------|--|
| OVG | Oberverwaltungsgericht |
| Rn. | Randnummer |
| SCF | Wissenschaftlicher Lebensmittelausschuss der Europäischen Kommission (engl.: <i>Scientific Committee on Food</i>) |
| SEPP1 | Selenoprotein P |
| UL | <i>Tolerable Upper Intake Level</i> |
| VELS-Studie | Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern für die Abschätzung eines akuten Toxizitätsrisikos durch Rückstände von Pflanzenschutzmitteln |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (engl.: <i>World Health Organization</i>) |

Vorbemerkung

Die vorliegende Empfehlung befasst sich mit der Frage der Einstufung selenhaltiger Produkte; die Ableitung von Höchstmengen für Nahrungsergänzungsmittel (NEM) ist nicht Gegenstand dieser Stellungnahme.

1 Zusammenfassung der Stellungnahme

Selenhaltige Erzeugnisse werden als Arzneimittel, NEM, Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diäten; LBMZ) und angereicherte Lebensmittel in den Handel gebracht. Die verschiedenen Produktkategorien, in denen selenhaltige Produkte erhältlich sind, unterscheiden sich in ihrer Zweckbestimmung. Während Arzneimittel für die Behandlung eines nachgewiesenen Selenmangels, der ernährungsmäßig nicht aufgehoben werden kann, zugelassen sind, sind NEM zur Ergänzung der allgemeinen Ernährung bestimmt. Im Falle der LBMZ erfolgt die Anwendung im Rahmen eines Diätmanagements bei Patienten mit einem medizinisch bedingten (erhöhten) Nährstoffbedarf (Art. 2 Verordnung (EU) Nr. 609/2013).¹

In Arzneimitteln wird Selen zur Behandlung eines nachgewiesenen Selenmangels, der ernährungsmäßig nicht behoben werden kann, eingesetzt. Arzneimittel mit Selen sind apothekenpflichtig, in Dosierungen über 70 µg verschreibungspflichtig (Arzneimittelverschreibungsverordnung²). Bei der rechtlichen Beurteilung von NEM und LBMZ kommt es aufgrund vergleichbarer Dosierungen oftmals zu Abgrenzungsproblemen mit Arzneimitteln.

In einer Bewertung aus dem Jahr 2000 gelangte der damalige wissenschaftliche Lebensmittelausschuss (engl.: *Scientific Committee on Food*, SCF) zu dem Schluss, dass toxische Wirkungen mit den klinischen Symptomen einer Selenose beim Menschen ab einer Aufnahmemenge von etwa 900–1000 µg Selen/Tag auftreten können. Bei einem Blutspiegel bis zu 1000 µg/l, was in etwa einer Aufnahmemenge von rund 850 µg pro Tag entspricht, wurden zum damaligen Zeitpunkt keine klinischen Symptome einer Intoxikation beobachtet. Basierend auf einer täglichen Aufnahmemenge in Höhe von 850 µg als NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) wurde daher vom SCF für die Aufnahme von Selen über Lebensmittel ein bis heute insbesondere in der EU weithin akzeptierter UL (*Tolerable Upper Intake Level*) von 300 µg/Tag abgeleitet. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (engl.: *European Food Safety Authority*, EFSA) verweist 2020 in ihrer Bewertung zur Sicherheit Selenangereicherter Biomasse von *Yarrowia lipolytica*, einem neuartigen Lebensmittel, allerdings auf neuere Daten, die darauf hindeuten, dass die sichere Aufnahmemenge möglicherweise niedriger liegt und dementsprechend eine Überprüfung des UL durchgeführt werden sollte. Bislang wurde allerdings kein neuer UL abgeleitet und der bisherige UL von 300 µg/Tag wird in der EU gemeinhin weiter für Bewertungen herangezogen.

Nach gegenwärtigen, noch mit Vorsicht zu interpretierenden Schätzungen liegt die Zufuhrmenge an Selen über die Nahrung bei Erwachsenen in Deutschland bei ca. 30–50 µg pro Tag, in Europa im Median bei ca. 32–48 µg am Tag (Frauen) bzw. ca. 36–61 µg am Tag (Männer). Im 5. Perzentil lagen die Aufnahmemengen in Europa für Frauen zwischen 14–27 µg am Tag und für Männer zwischen 18–32 µg am Tag; im 95. Perzentil zwischen 62–89 µg am Tag (Frauen) und zwischen 79–113 µg am Tag (Männer). Die geschätzte mediane Selenzufuhr bei Erwachsenen liegt damit unterhalb der Schätzwerte für die Zufuhrempfehlungen der D-A-CH und der EFSA von 60–70 µg/Tag. Jedoch liegt sowohl

¹ Verordnung (EU) Nr. 609/2013 vom 12. Juni 2013 über Lebensmittel für Säuglinge und Kleinkinder, Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke und Tagesrationen für gewichtskontrollierende Ernährung (ABl. L 181, S. 35; mehrfach geändert).

² Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln vom 21. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3632, mehrfach geändert).

in Deutschland als auch in Europa – abgesehen von Krankheiten, die mit einer Störung der Selenaufnahme oder einem vermehrten Verlust von Selen verbunden sind – in der Regel kein klinisch relevanter Selenmangel vor.

Für NEM mit Tagesdosierungen bis 50 µg Selen kann von einer ernährungsspezifischen bzw. einer physiologischen Wirkung ausgegangen werden, die für eine Aufrechterhaltung einer adäquaten Selenversorgung ausreichend ist. Selbst wenn lediglich das 5. Perzentil der geschätzten Selenzufuhr und damit eine sehr geringe Zufuhr über die normale Ernährung angenommen wird, würden die von der D-A-CH und der EFSA empfohlenen Zufuhrwerte mit einer derartigen Supplementierung erreicht werden. Für NEM in Dosierungen oberhalb von 50 µg Selen/Tag ist ein über den Ausgleich hinausgehender ernährungsspezifischer Nutzen aus wissenschaftlicher Sicht allerdings nicht erkennbar.

Hinsichtlich der Abgrenzung von selenhaltigen NEM und Arzneimitteln kann offenbleiben, ob die von den Gerichten als Einstufungskriterium für Funktionsarzneimittel entwickelte sogenannte „Erheblichkeitsschwelle“ bei der rechtlichen Beurteilung definierbar und anwendbar ist, da Selen bereits durch Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs in angemessener Menge in einem Maß aufgenommen werden kann, die den von der EFSA abgeleiteten UL-Wert überschreiten. Die Verkehrsfähigkeit derartiger Produkte würde also bereits durch Sicherheitsbedenken infrage gestellt. So kommt bei hoch dosierten selenhaltigen NEM eine Beurteilung als nicht sicheres Lebensmittel gemäß Art. 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002³ in Betracht, wenn der von der EFSA abgeleitete UL von 300 µg/Tag und damit der toxikologisch relevante Bereich erreicht werden kann. Dabei sollte aus toxikologischer Sicht auch die Aufnahme von Selen durch Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs berücksichtigt werden.

Bei Kindern unter 10 Jahren könnte bereits eine Supplementierung mit NEM, deren Selendosis auf die Nahrungsergänzung von Erwachsenen ausgerichtet ist, u. U. zu einer Überschreitung der von der EFSA für verschiedene Altersgruppen von Kindern bis zu 10 Jahren abgeleiteten UL-Werte führen. In solchen Fällen sollte die Kennzeichnung der entsprechenden selenhaltigen NEM einen Hinweis enthalten, dass diese nicht für die betroffenen Altersklassen geeignet sind.

Für LBMZ gilt gemäß der Verordnung (EU) Nr. 609/2013¹, dass sie den besonderen Ernährungserfordernissen entsprechen müssen, für die sie bestimmt sind. Die Formulierung dieser Erzeugnisse muss gemäß der Delegierten Verordnung (EU) 2016/128⁴ auf vernünftigen medizinischen und diätetischen Grundsätzen beruhen und muss in dem Sinne wirksam sein, dass sie den besonderen Ernährungsanforderungen der Personen, für die sie bestimmt sind, entspricht.

³ Verordnung (EG) Nr. 178/2002 vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit (ABl. L 031, S. 1; mehrfach geändert).

⁴ Delegierte Verordnung (EU) Nr. 2016/128 der Kommission vom 25. September 2015 zur Ergänzung der Verordnung (EU) Nr. 609/2013 (ABl. L 25, S. 30; mehrfach geändert).

2 Gegenstand der Stellungnahme

2.1 Informationen zum Stoff

Selen ist ein essenzieller Bestandteil aller lebenden Organismen. In der Natur kommt das Spurenelement Selen selten in elementarer Form vor, sondern üblicherweise als anorganische oder organische Verbindung in den Oxidationsstufen -2, +4 und +6 [1].

Charakteristische anorganische Selenverbindungen sind Selenid (Se^{2-} , Oxidationsstufe -2), Selenit (SeO_3^{2-} , Oxidationsstufe +4) und Selenat (SeO_4^{2-} , Oxidationsstufe +6), wobei Selenit und Selenat die am häufigsten vorkommenden anorganischen Verbindungen sind [1].

Als organische Selenverbindungen sind Selenide (R-Se-R, z. B. Dimethylselenid), selenhaltige Aminosäuren (insbesondere L-Selenomethionin, L-Selenocystein) sowie selenhaltige Proteine und Selenoproteine bekannt. Selenomethionin (Struktur wie die Aminosäure Methionin, der Schwefel im Molekül ist durch Selen ausgetauscht) wird unspezifisch statt der Aminosäure Methionin in Proteine eingebaut (sogenannte selenhaltige Proteine), während Selenocystein als Aminosäure spezifischer Bestandteil in sogenannten Selenoproteinen ist [1].

Insgesamt wurden bislang 25 Selenoproteine identifiziert, die im Körper spezifische Funktionen haben und die fast alle antioxidative Eigenschaften aufweisen [1].

In Tabelle 1 sind wichtige Selenoproteine übersichtsartig zusammengefasst.

Tabelle 1: Wichtige Selenoproteine und ihre wesentlichen Funktionen nach EFSA, Rayman und Kieliszek et al. [1, 2, 3]

| Enzym bzw. Protein | Funktion | Organlokalisierung |
|---|--|---|
| Glutathionperoxidase (diverse Subtypen, u. a. GPx1) | Abbau von Wasserstoffperoxid und anderen Peroxiden | ubiquitär |
| Deiodasen (z. B. Jod-thyroxin-5-deiodase) | Umwandlung der Schilddrüsenhormone T4 in T3 (aktive Form), Inaktivierung von T3 zu T2 | diverse Gewebe, u. a. Gehirn, Niere und Schilddrüse |
| Thioreduktasen (z. B. TrxR1) | Reduktion von Disulfiden zu SH-Gruppen; Reduktion von oxidiertem Thioredoxin | diverse Gewebe, u. a. Leber und Niere |
| Selenophosphatsynthetase (z. B. SP2) | Selenproteinbiosynthese; beteiligt an der Biosynthese von Selenocystein | diverse Gewebe |
| Selenoprotein P (SEPP1) | Selenspeicher und -transport (von Leber über Plasma in andere Gewebe), Abbau von Peroxynitrit im Endothel; Bildung von Komplexen mit Schwermetallionen | diverse Gewebe, u. a. Leber |
| Selenoprotein W (SEPW1) | Transport von Selen, für Wachstum und Funktion von Skelett- und Herzmuskel | diverse Gewebe |

2.1.1 Bioverfügbarkeit und Metabolismus der Selenverbindungen

Selenit wird überwiegend aus dem Dünndarm resorbiert und im Körper enzymatisch zu Selenwasserstoff reduziert und an Plasmaproteine gebunden, die in die Leber und andere Organe wandern. Der weitere Transport erfolgt in Form eines Selenocystein-haltigen P-Selenoproteins.

Die Bioverfügbarkeit und Verstoffwechslung von Selen ist stark abhängig von der chemischen Form, in der dieses Spurenelement vorliegt. In Pflanzen wurden u. a. Selenat, Selenit, Selenocystein und Selenomethionin neben zahlreichen anderen selenhaltigen Aminosäuren und Selenopeptiden beschrieben. In tierischen Produkten liegt Selen als Selenocystein, Selenomethionin, Selentrisulfid von Cystin, Selenat und Selenit vor [1].

Selenocystein, Selenit und Selenat stehen für die Bildung von Selenoproteinen zur Verfügung. Selenomethionin wird entweder anstelle der Aminosäure Methionin unspezifisch in Proteine eingebaut (insbesondere in Organen/Geweben mit hoher Proteinsyntheserate, z. B. Skelettmuskeln, Erythrozyten, Pankreas, Leber und Niere) oder es wird enzymatisch in Selenocystein umgewandelt, das dann in Selenoproteine eingebaut werden kann [1].

Die pharmakologischen oder vielmehr metabolischen Wirkungen, die in den Arzneimittelzulassungen beschrieben werden, beruhen auf der Tatsache, dass Selen als Bestandteil der Glutathionperoxidase und des SEPP1 sowie der 5'-Deiodase den Leukotrien-, Thromboxan-, und Prostacyclinstoffwechsel beeinflusst und Reaktionen der Immunabwehr aktiviert oder inhibiert. Ein Selenmangel beeinflusst die Aktivität einiger Leberenzyme und potenziert oxidativ oder chemisch induzierte Leberschäden sowie die Toxizität von Schwermetallen wie Quecksilber und Cadmium.

Tendenziell ist organisch gebundenes Selen besser bioverfügbar als anorganisches [4]. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit von Selen aus Fleisch besonders hoch ist, da Selen in Fleisch als Selenocystein und Selenomethionin vorliegt [1, 4]. Insbesondere Selenomethionin und offenbar auch Selenocystein werden zu über 90 % resorbiert [1]. Allgemein wird für alle Formen des Selen eine Aufnahme von ca. 70–80 % angenommen [1, 4]. Somit ist Selen für den Körper gut verwertbar.

Der Gesamtgehalt an Selen im Körper beträgt zwischen 5 und 20 mg (je nach geografischer Region) [1, 5]. In den Skelettmuskeln sind ca. 30–50 % des Gesamtseleengehalts des Körpers enthalten, gefolgt von den Knochen (15 %), dem Blut (10 %) und der Leber (8 %). Die höchste Selenkonzentration wird in der Schilddrüse gemessen. Im Plasma liegt Selen zu ca. 30–60 % als Bestandteil von SEPP1 und zu ca. 10–30 % als Bestandteil der extrazellulären Glutathionperoxidase 3 (GPx3) vor [1].

Die Elimination von Selen erfolgt u. a. als methylierte Selenverbindungen über den Harn (zu ca. 40–60 %) und über die Faeces (ca. 30 %), ggf. auch über den Atem (insbesondere bei einer hohen Selenaufnahme).

2.1.2 *Vorkommen von Selen in Lebensmitteln*

In Getreide und Gemüse hängt der Selengehalt sehr stark vom Selengehalt im Boden ab, der wiederum abhängig ist vom pH-Wert, vom Redoxpotential und vom Wassergehalt des Bodens. Bekannt ist, dass bestimmte Pflanzen Selen akkumulieren können (z. B. der Paranusbaum).

Da weltweit der Selengehalt im Boden sehr unterschiedlich ausfällt, ist auch der Gehalt an Selen in pflanzlichen Lebensmitteln und die sich daraus ergebende Selenaufnahmemenge des Menschen regional sehr unterschiedlich. Länder mit hohem Selengehalt im Boden sind beispielsweise bestimmte Teile Chinas und der USA, Gebiete mit eher geringem Selengehalt im Boden liegen in Europa und in anderen Teilen Chinas [5, 6].

Lebensmittel tierischen Ursprungs weisen weniger geografisch bedingte Schwankungen auf, weil in der EU die Zufütterung von selenreichen Mineralstoffmischungen weitverbreitet ist [7]. In Wasser ist nur wenig Selen enthalten; Selen liegt hier vorrangig als Selenat vor [1].

Grundsätzlich tragen Milch und Milchprodukte, Fleisch und Fleischerzeugnisse, Getreideprodukte sowie Fisch und Fischerzeugnisse in besonderem Maß zur Selenaufnahme des Menschen bei [1]. In Tabelle 2 sind die Selengehalte ausgewählter Lebensmittel aufgeführt.

Neben den pflanzlichen und tierischen Quellen für Selen gibt es zudem die sogenannte selenisierte Hefe, auch als Selenhefe bezeichnet, die durch Kultivierung von Bäcker- oder Bierhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) in einem Selenangereicherten Milieu erzeugt wird [8]. Sie kann biotechnologisch ganz unterschiedlich hergestellt werden [9]. Bei bestimmten definierten Selenhefen, die von der EFSA im Jahr 2008 als Selenquelle für Lebensmittel positiv evaluiert wurden, wird Natriumselenit als Selenquelle bei der Herstellung verwendet. Als Inhaltsstoffe in diesen Selenhefen sind 60–85 % Selenomethionin, 2–4 % Selenocystein und < 1 % Selen(IV)-Ionen enthalten, womit der weitaus größte Teil des Selens in organisch gebundener Form vorliegt [10]. Zudem wurde kürzlich von der EFSA die Sicherheit der mit Selen angereicherten Biomasse von *Yarrowia lipolytica* als neuartiges Lebensmittel bewertet [11].

Tabelle 2: Beispielhafte mittlere Selengehalte in Lebensmitteln nach Souci et al. [12]

| Lebensmittelgruppe | Lebensmittelverzehr in g/Tag (Werte für Männer und Frauen)* | Beispiele für Lebensmittel innerhalb der Lebensmittelgruppe | |
|--|---|---|-------------------------|
| | | Lebensmittel | Selengehalt in µg/100 g |
| Getreide/-erzeugnisse | 36 | Weizen, ganzes Korn | 2,1** |
| | | Naturreis, Reis, unpoliert | 10 |
| Gemüse, Pilze, Hülsenfrüchte | 113–129 | Weißkohl | 2,4 |
| | | Brokkoli | 0,7*** |
| | | Sojabohnen, getrocknet | 19 |
| | | Steinpilze | 187 |
| Kartoffel/-erzeugnisse | 65–83 | Kartoffeln | 1,5 |
| Obst | 222–270 | Apfelsinen | 1,2 |
| | | Apfel | 1,4*** |
| Nüsse und Samen | 2 | Paranüsse | 103 |
| | | Kokosnuss | 810**** |
| Milch/-erzeugnisse und Käse | 227–248 | Rohmilch | 1,3 |
| | | Konsummilch | – |
| | | Camembert 40 % Fett i. Tr. | 2,6 |
| | | Speisequark 20 % Fett i. Tr. | 5 |
| Eier | 12–16 | Ei | 10 |
| Fleisch/-erzeugnisse und Wurstwaren | 53–103 | Rindfleisch (Muskelfleisch) | 5,4 |
| | | Kalbsleber | 22 |
| | | Rinderleber | 21*** |
| Fisch/-erzeugnisse und Krustentiere (inkl. Schalentiere) | 13–15 | Heringe, Atlantik | 43 |
| | | Kabeljau | 28 |
| | | Scholle | 32 |
| | | Thunfisch | 82 |
| | | Forelle, Regenbogenforelle | 25 |
| | | Austern | 25 |

* Werte aus: Nationale Verzehrsstudie II, Ergebnisbericht, Teil 2

** Menge in Produkten aus europäischen Regionen; große regionale Unterschiede; pro 100 g: USA: 5–100 µg, Mittelamerika: 100–3000 µg, Skandinavien: 0,3–1 µg

*** Europäische Regionen

**** Mengen in Produkten aus lateinamerikanischen Regionen

Während der Zubereitung (Kochen, Braten etc.) geht ein Teil des Selen in Form gasförmiger Substanzen verloren, ein anderer Teil des Selen löst sich in Wasser oder Öl [4, 13, 14]. Dadurch sind die tatsächlich aufgenommenen Selenmengen der verzehrfertigen Lebensmittel tendenziell geringer als in Tabelle 2 angegeben.

2.2 Zufuhrreferenzwerte

Ernährungswissenschaftliche Institutionen (z. B. *Institute of Medicine* (IOM) [15], *World Health Organization/Food and Agriculture Organization* (WHO/FAO) [16], EFSA [1] und die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) [17],⁵) haben Referenzwerte für die tägliche Selenzufuhr auf der Basis unterschiedlicher Vorgehensweisen abgeleitet (u. a. GPx-Aktivität, SEPP1-Konzentration im Plasma). Neuere Ableitungen der EFSA und der D-A-CH basieren auf der SEPP1-Konzentration im Plasma als dem nach gegenwärtigem Kenntnisstand aussagekräftigsten Marker für die Bestimmung der optimalen Selenversorgung [1, 18]⁶ (s. 2.3.1.3). Die Schätzwerte für die angemessene Selenzufuhr bei Kindern wurden von den Werten für Erwachsene unter Berücksichtigung der Unterschiede im Körpergewicht sowie unterschiedlicher Wachstumsfaktoren extrapoliert.⁶ Die Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr der D-A-CH bzw. die von der EFSA für verschiedene Altersgruppen abgeleiteten „*Adequate Intake*“-Werte sind in den Tabellen 3 und 4 aufgeführt. Schätzwerte leitet die D-A-CH ab, wenn der Grundbedarf des Menschen noch nicht mit hinreichender Genauigkeit ermittelt werden kann; sie liefern einen guten Hinweis für die angemessene und zugleich gesundheitlich unbedenkliche Zufuhr. Die „*Adequate Intake*“-Werte der EFSA werden ebenfalls bei unzureichender Kenntnis des Grundbedarfs abgeleitet. Sie stellen die durchschnittliche Nährstoffaufnahme einer typischen gesunden Bevölkerung dar.

Tabelle 3: Aktuelle Referenzwerte für die Selenzufuhr der D-A-CH („Schätzwerte für eine angemessene Selenzufuhr“) in µg/Tag⁵

| Alter | Säuglinge (Monate) | | Kinder (Jahre) | | | | | | Erwachsene (Jahre) | | |
|-------|--------------------|------------|----------------|-----------|------------|-------------|-------------|-------------|--------------------|------------|-----------|
| | 0 bis < 4 | 4 bis < 12 | 1 bis < 4 | 4 bis < 7 | 7 bis < 10 | 10 bis < 13 | 13 bis < 15 | 15 bis < 19 | > 19 | Schwangere | Stillende |
| m | 10 | 15 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 | 70 | 70 | – | – |
| w | 10 | 15 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 | 60 | 60 | 60 | 75 |

Tabelle 4: Aktuelle Referenzwerte für die Selenzufuhr der EFSA („*Adequate Intake*“) in µg/Tag [1]

| Alter | Säuglinge (Monate) | | Kinder (Jahre) | | | | | Erwachsene (Jahre) | | |
|-------|--------------------|----------|----------------|---------|----------|-----------|-----------|--------------------|------------|-----------|
| | 0 bis 6 | 7 bis 11 | 1 bis 3 | 4 bis 6 | 7 bis 10 | 11 bis 14 | 15 bis 17 | ≥ 18 | Schwangere | Stillende |
| | – | 15 | 15 | 20 | 35 | 55 | 70 | 70 | 70 | 85 |

⁵ DGE: Selen. Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/selen/>, abgerufen am 20.12.2021.

⁶ DGE: Ausgewählte Fragen und Antworten zu Selen. <https://www.dge.de/index.php?id=356>, abgerufen am 20.12.2021.

In Anhang XIII der Verordnung (EG) Nr. 1169/2011 (Lebensmittelinformationsverordnung, LMIV)⁷ wird als Referenzmenge für die tägliche Zufuhr von Vitaminen und Mineralstoffen hinsichtlich der Deklaration von Selengehalten in Lebensmitteln eine Menge von 55 µg pro Tag für einen durchschnittlichen Erwachsenen (8400kJ/2000kcal) angegeben.

2.3 Versorgungsstatus

2.3.1 Selenaufnahme über die Ernährung

Für die Selenaufnahme in Deutschland über die Ernährung liegen gegenwärtig keine aktuellen Daten vor. In der Nationalen Verzehrsstudie II⁸ wurde die Selenaufnahme nicht ermittelt; im Bundeslebensmittelschlüssel sind keine Angaben zum Selengehalt enthalten.

Aufgrund der großen Variabilität des Selengehalts in Lebensmitteln und aufgrund der unterschiedlichen darin enthaltenen Selenverbindungen ist die Schätzung der Selenzufuhr über übliche Ernährungserhebungen sehr ungenau.

2.3.1.1 Erwachsene

Oster et al. haben für die alten Bundesländer auf der Basis von gemessenen Selengehalten in Lebensmitteln und dem durchschnittlichen Lebensmittelverzehr eine Selenzufuhr von 47 µg/Tag (Männer) bzw. von 38 µg/Tag (Frauen) geschätzt, entsprechend 0,67 µg/kg Körpergewicht [19]. Anhand von Duplikatstudien wurde in den neuen Bundesländern eine mittlere tägliche Selenzufuhr von 30 µg/Tag bei Frauen und von 42 µg/Tag bei Männern ermittelt [20].

In Tabelle 5 sind die in der EFSA-Stellungnahme im Anhang aufgeführten Selenaufnahmemengen für Erwachsene, die sich in unterschiedlichen in der EU durchgeführten Verzehrsstudien ergeben haben, als Spanne zusammengefasst.

Tabelle 5: Geschätzte Selenaufnahmemengen bei Männern und Frauen in Europa in µg/Tag [1]

| Perzentile | Altersgruppen und Aufnahme (Männer/Frauen) | | |
|------------|--|-------------------|-------------|
| | 18 bis < 65 Jahre | 65 bis < 75 Jahre | ≥ 75 Jahre |
| P5 | 19,9–32,0 / | 18,3–30,9 / | 21,8 / |
| | 14,8–24,5 | 13,6–27,2 | 14,3–24,3 |
| P50 | 37,4–60,9 / | 36,3–55,6 / | 36,1–57,0 / |
| | 31,5–48,0 | 32,0–46,8 | 30,0–41,3 |
| P95 | 78,8–113,0 / | 80,0–104,4 / | 64,6 / |
| | 62,7–85,4 | 62,8–88,6 | 49,6–63,5 |

⁷ Verordnung (EU) Nr. 1169/2011 vom 25. Oktober 2011 betreffend die Information der Verbraucher über Lebensmittel (ABl. L 304, S. 18–63; mehrfach geändert).

⁸ Max Rubner-Institut: Nationale Verzehrsstudie II (NVS II), Ergebnisbericht 1 und 2. <https://www.mri.bund.de/de/institute/ernaehrungsverhalten/forschungsprojekte/nvsii/erg-verzehr-naehrstoffe/>, abgerufen am 20.12.2021.

Diese Daten sind jedoch nach Ansicht der EFSA mit Vorsicht zu interpretieren, da die Validität der zugrunde gelegten Selengehalte fraglich ist und für die Berechnung der Selenaufnahmemengen in den Ländern teilweise Zahlen aus anderen Ländern hinzugezogen wurden („*borrowed selenium values*“, siehe [1]). Die Werte für Deutschland haben aufgrund der geringen Fallzahlen in den Studien von Oster et al. und Drobner et al. nur hinweisenden Charakter [19, 20].

Verglichen mit den Schätzwerten der D-A-CH und der EFSA für eine angemessene Zufuhr liegt die geschätzte mediane Selenzufuhr bei Erwachsenen in verschiedenen Ländern der EU unterhalb der Zufuhrempfehlungen. Gleichwohl ist ein Selenmangel selten und kommt nur in bestimmten ländlichen Gegenden mit niedrigem Selengehalt des Bodens und überwiegendem Verzehr regionaler Produkte vor. Dies trifft für Europa nicht zu. In Europa sind lediglich bestimmte Krankheiten (z. B. chronische Darmkrankheiten, Mukoviszidose, Niereninsuffizienz, chronische Dialyse) Risikofaktoren für die Entwicklung eines Selenmangels [17].

2.3.1.2 *Kinder und Jugendliche*

Die Selenzufuhr bei Kindern und Jugendlichen (1 bis < 18 Jahre) in Deutschland wurde im Rahmen des KiGGS-Moduls der EsKiMo-Studie („KiGGS“ steht für „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“)⁹ (Altersgruppe: 3 bis < 18 Jahre) und der „Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern für die Abschätzung eines akuten Toxizitätsrisikos durch Rückstände von Pflanzenschutzmitteln“ („VELS-Studie“) (Altersgruppe: 1 bis < 3 Jahre) geschätzt. Die Ergebnisse sind im Anhang der EFSA-Stellungnahme aufgeführt [1, 21, 22] und werden zudem zusammenfassend in Tabelle 6 dieser Stellungnahme wiedergegeben.

Tabelle 6: Geschätzte Selenaufnahmemengen von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 18 Jahren, Mittelwert, 5., 50. und 95. Perzentil (P5, P50 und P95) in µg pro Tag [1]

| Alter | Mittelwert | P5 | P50 | P95 |
|-------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| 1 bis < 3 | 17,2–18,9 | 9,1–9,2 | 17,0–18,2 | 28,3–32,2 |
| 3 bis < 10 | 20,0–41,4 | 12,2–22,9 | 20,3–38,0 | 31,3–71,5 |
| 10 bis < 18 | 39,0–42,2 | 19,4–21,7 | 37,3–39,5 | 63,8–67,4 |

2.3.1.3 *Biomarker*

Aussagekräftiger als Zufuhrschätzungen ist die Bewertung des Versorgungszustands über die Bestimmung von Biomarkern, z. B. über den Selengehalt in Blutzellen (Erythrozyten, Thrombozyten), Haaren, Nägeln oder Körperflüssigkeiten (Vollblut, Plasma, Urin) [1, 4]. Die Ermittlung des Selengehalts im Plasma zur Beurteilung des Versorgungsstatus ist problematisch, weil der Selenplasmaspiegel von der Art des Selens in der Nahrung abhängig ist [1]. Im Rahmen einer zwischen 1987 und 1989 durchgeführten Studie, der Verbundstudie Ernährungserhebung und Risikofaktoren-Analytik („VERA-Studie“), wurde für die alten Bundesländer ein Medianwert der Serumselenkonzentration von 82 µg/l für Männer und 83 µg/l für Frauen ermittelt [23]. Gemessen am Referenzbereich für Erwachsene von 74–139 µg/l liegt die Serumselenkonzentration im mittleren bis unteren Bereich.¹⁰ Die Messung des Urins

⁹ RKI: EsKiMo: Was essen unsere Kinder?

https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Kiggs/Basiserhebung/Eskimo/eskimo_node.html, abgerufen am 20.12.2021.

¹⁰ DocCheck Flexikon: Selen. <https://flexikon.doccheck.com/de/Selen>, abgerufen am 20.12.2021.

gibt Auskunft über die Selenaufnahme in letzter Zeit, während durch die Bestimmung des Selengehalts in Fußnägeln eine Aussage über die längerfristige Selenversorgung möglich ist. Der Glutathionperoxidase-Gehalt im Plasma, in Thrombozyten oder im Vollblut kann als Biomarker für den Selenstatus herangezogen werden, allerdings ist die Aussagekraft besonders bei einer höheren Selenaufnahmemenge begrenzt [1]. Vorteilhaft scheint daher die Bestimmung von SEPP1 zu sein, weil der Selengehalt unabhängig vom chemischen Zustand des Selens bestimmt werden kann [1, 18]. Dieser Biomarker (d. h. dessen Plateaubildung im Plasma) wurde von der EFSA und der D-A-CH für die Ableitung von Zufuhrreferenzwerten für Selen herangezogen [1, 17].

2.4 Zusatz von Selen zu Lebensmitteln

2.4.1 *Rechtssituation*

Gemäß den geltenden EU-Verordnungen und Richtlinien ist nur der Zusatz ausgewählter Selenverbindungen für NEM (Kapitel 2.4.1.1), angereicherte Lebensmittel (Kapitel 2.4.1.2) und für LBMZ (bilanzierte Diäten) der Verordnung (EU) Nr. 609/2013 (Kapitel 2.4.1.3) zugelassen. Zudem gibt es sechs zugelassene gesundheitsbezogene Angaben in Bezug auf Selen (Kapitel 2.4.1.4).

2.4.1.1 Nahrungsergänzungsmittel

Gemäß Art. 4 Abs. 1 i. V. m. Anhang I und II der Richtlinie 2002/46/EG¹¹ i. V. m. der Verordnung (EG) Nr. 1170/2009¹² dürfen NEM als Selenquellen nur L-Selenomethionin, bestimmte selenangereicherte Hefen (Selenhefe), selenige Säure, Natriumselenat, Natriumselenit und Natriumhydrogenselenit zugesetzt werden. Weiterhin wurde „selenhaltige Biomasse der Hefe *Yarrowia lipolytica*“ mit der Durchführungsverordnung (EU) 2020/1993¹³ vom 4. Dezember 2020 als neuartiges Lebensmittel für die Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln zugelassen. Diese Selenquelle ist im Anhang der Richtlinie 2002/46/EG derzeit (Stand 01.10.2021) noch nicht gelistet. Bislang sind auf europäischer Ebene noch keine Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe zur Verwendung in NEM festgelegt worden. Dennoch dürfen Vitamine bzw. Mineralstoffe nicht in beliebiger Höhe NEM zugesetzt werden, sondern unterliegen unbeschadet der speziell für NEM geltenden Regelungen auch den allgemeinen Regelungen des Lebensmittelrechts über die Lebensmittelsicherheit, u. a. Art. 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002³.

Mit der Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV) wurde die Richtlinie 2002/46/EG¹¹ in Deutschland in nationales Recht umgesetzt. In § 1 NemV sind grundsätzliche Anforderungen an die Zweckbestimmung, die stofflichen Voraussetzungen und die Darreichungsform festgelegt. Gemäß § 1 Abs. 1 Nr. 1 NemV sind NEM Lebensmittel, die dazu bestimmt sind, die allgemeine Ernährung zu ergänzen.

Die stofflichen Voraussetzungen sind in § 1 Abs. 1 Nr. 2 NemV geregelt. Danach ist ein NEM ein Lebensmittel, das „ein Konzentrat aus Nährstoffen oder sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung allein oder in Zusammensetzung darstellt“. In dieser Hinsicht liefert der

¹¹ Richtlinie 2002/46/EG vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel (ABl. L 183, S. 51; mehrfach geändert).

¹² Verordnung (EG) Nr. 1170/2009 der Kommission vom 30. November 2009 zur Änderung der Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates und der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Listen von Vitaminen und Mineralstoffen sowie ihrer Aufbereitungsformen, die Lebensmitteln zugesetzt bzw. bei der Herstellung von Nahrungsergänzungsmitteln verwendet werden dürfen (ABl. L 314, S. 36).

¹³ Durchführungsverordnung (EU) 2020/1993 der Kommission vom 4. Dezember 2020 zur Genehmigung des Inverkehrbringens von selenhaltiger Biomasse der Hefe *Yarrowia lipolytica* als neuartiges Lebensmittel gemäß der Verordnung (EU) 2015/2283 des Europäischen Parlaments und des Rates sowie zur Änderung der Durchführungsverordnung (EU) 2017/2470 der Kommission (ABl. L 410, S. 62).

von der EFSA und der D-A-CH empfohlene Tagesbedarf einen ersten Hinweis, bei welcher Dosis an Selen von einer „ernährungsspezifischen oder physiologischen Wirkung“ ausgegangen werden kann.

2.4.1.2 Angereicherte Lebensmittel

Nach dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006¹⁴ über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln darf Selen angereicherten Lebensmitteln in Form von Selenangereicherter Hefe, Natriumselenat, Natriumhydrogenselenit und Natriumselenit zugesetzt werden.

2.4.1.3 Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diäten)

In der Verordnung (EU) Nr. 609/2013¹ werden Lebensmittel für Säuglinge und Kleinkinder, LBMZ und Tagesrationen für gewichtskontrollierende Ernährung geregelt. Gemäß Art. 2 Abs. 2 g dieser Verordnung sind „Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke unter ärztlicher Aufsicht zu verwendende Lebensmittel zum Diätmanagement von Patienten, einschließlich Säuglingen, die in spezieller Weise verarbeitet oder formuliert werden; sie sind zur ausschließlichen oder teilweisen Ernährung von Patienten mit eingeschränkter, behinderter oder gestörter Fähigkeit zur Aufnahme, Verdauung, Resorption, Verstoffwechslung oder Ausscheidung gewöhnlicher Lebensmittel oder bestimmter darin enthaltener Nährstoffe oder Stoffwechselprodukte oder von Patienten mit einem sonstigen medizinisch bedingten Nährstoffbedarf bestimmt [...], für deren Diätmanagement die Modifizierung der normalen Ernährung allein nicht ausreicht“.

Gemäß Art. 15 i. V. m. dem Anhang der Verordnung (EU) Nr. 609/2013¹ ist die Verwendung von Selen in Form von Natriumselenat, Natriumselenit und Natriumhydrogenselenit sowie die Verwendung von bestimmten mit Selen angereicherten Hefen zugelassen.

Nach der Delegierten Verordnung (EU) 2016/128⁴ Anhang I sollen gemäß Teil A in Tabelle 1 in Lebensmitteln für besondere medizinische Zwecke mindestens 3 µg und maximal 8,6 µg Selen pro 100 kcal (bzw. 0,72 – 2 µg/100 kJ) für Säuglinge und gemäß Teil B in Tabelle 2 mindestens 2,5 µg und maximal 10 µg Selen pro 100 kcal (bzw. 0,6 und 2,5 µg/100 kJ) für alle anderen Personengruppen enthalten sein. Für LBMZ gelten diese Höchstmengen an Selen nur für den in der EU-Verordnung festgelegten Personenkreis zum Diätmanagement und unter der Voraussetzung, dass die Eignung des Produktes hierfür gegeben ist. Ein Überschreiten der erforderlichen Aufnahmemenge bedarf einer Begründung hinsichtlich des Verwendungszwecks des Erzeugnisses (siehe Anhang I der Delegierten Verordnung (EU) 2016/128⁴).

2.4.1.4 Nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben

Gemäß Verordnung (EG) Nr. 1924/2006¹⁵ i. V. m. der Verordnung (EU) Nr. 432/2012¹⁶ dürfen bei Lebensmitteln, einschließlich NEM, nur zugelassene gesundheitsbezogene Angaben verwendet werden. Derzeit sind nur diese sechs gesundheitsbezogenen Angaben für Selen zulässig:

¹⁴ Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln (ABl. L 404, S. 26; mehrfach geändert).

¹⁵ Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben über Lebensmittel (ABl. L 404, S. 9; mehrfach geändert).

¹⁶ Verordnung (EU) Nr. 432/2012 der Kommission vom 16. Mai 2012 zur Festlegung einer Liste zulässiger anderer gesundheitsbezogener Angaben über Lebensmittel als Angaben über die Reduzierung eines Krankheitsrisikos sowie die Entwicklung und die Gesundheit von Kindern (ABl. L 136, S. 1; mehrfach geändert).

- Selen trägt dazu bei, die Zellen vor oxidativem Stress zu schützen.
- Selen trägt zur normalen Funktion des Immunsystems bei.
- Selen trägt zu einer normalen Schilddrüsenfunktion bei.
- Selen trägt zu einer normalen Spermabildung bei.
- Selen trägt zur Erhaltung normaler Haare bei.
- Selen trägt zur Erhaltung normaler Nägel bei.

Die genannten gesundheitsbezogenen Angaben dürfen nur für Lebensmittel verwendet werden, wenn in 100 g bzw. 100 ml oder in einer Portion (sofern die Packung nur eine Portion enthält) mindestens 15 % (bzw. mindestens 7,5 % bei Getränken) des Nährstoffbezugswerts gemäß LMIV an Selen enthalten sind. Das entspricht 8,25 µg bzw. 4,125 µg bei Getränken. Die gesundheitsbezogenen Angaben zu Selen gelten auch für NEM, bezogen auf mindestens 15 % des Nährstoffbezugswerts.

2.4.2 Marktübersicht

Die von den Lebensmittelunternehmern empfohlene tägliche Verzehrmenge von selenhaltigen Erzeugnissen, die als NEM angezeigt sind, bewegt sich im Bereich von 0,3 bis 260 µg/Tag (exemplarisch anhand von 275 beim BVL angezeigten Erzeugnissen ermittelt). Für selenhaltige Erzeugnisse, die als LBMZ angezeigt sind, bewegt sich die von den Lebensmittelunternehmern empfohlene Verzehrmenge im Bereich von 20 bis 200 µg/Tag (exemplarisch anhand von 81 beim BVL angezeigten Erzeugnissen ermittelt).

2.5 Toxikologische Informationen

Die toxischen Eigenschaften von selenhaltigen Verbindungen wurden in verschiedenen Publikationen zusammenfassend dargestellt (u. a. [5, 14, 24, 25]). Klinische Symptome einer sogenannten Selenose sind Haarausfall, neurologische Störungen, Veränderungen der Nägel, Hautläsionen, Diarrhoe und ein knoblauchartiger Atem. Die Umstellung der Ernährung (d. h. eine Verringerung der Selenaufnahme) führte bei Selenosen zur Rückbildung der Symptome [5]. In der Bewertung aus dem Jahr 2000 gelangte das SCF bspw. zu dem Schluss, dass toxische Wirkungen mit den klinischen Symptomen einer Selenose beim Menschen ab einer Aufnahmemenge von etwa 900 bis 1000 µg Selen/Tag auftreten können. Bei einem Blutspiegel bis zu 1000 µg/l, was in etwa einer Aufnahmemenge von rund 850 µg pro Tag entspricht, wurden keine klinischen Symptome einer Intoxikation beobachtet. Berichte über Tageszufuhrmengen von bis zu 5000 µg Selen liegen aus bestimmten Regionen Chinas vor.

Auf Basis der zum damaligen Zeitpunkt verfügbaren Studien hat das SCF im Jahr 2000 für Erwachsene auf Grundlage einer täglichen Aufnahmemenge in Höhe von 850 µg als NOAEL und unter Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors von 3 für die Aufnahme von Selen über Lebensmittel einen bis heute, insbesondere in der EU, weithin akzeptierten UL in Höhe von 300 µg/Tag abgeleitet [5]. Für Kinder wurde der UL auf Basis des Gewichts extrapoliert, wobei für die Referenzgewichte Ergebnisse aus einer Studie des SCF von 1993 als Basis der Berechnungen verwendet wurden. Für Schwangere und Stillende gilt ebenso der UL von 300 µg/Tag [5]. Die EFSA äußerte jedoch im Rahmen der Bewertung von Selenomethionin als Selenquelle, dass der UL reevaluiert werden sollte [26]. In einer neueren Bewertung zur Sicherheit von selenangereicherter Biomasse von *Yarrowia lipolytica* als neuartigem Lebensmittel aus dem Jahr 2020 verweist EFSA abermals auf neuere Daten, die darauf hindeuten würden, dass die sichere Aufnahmemenge möglicherweise niedriger liegt und eine Überprüfung

des UL durchgeführt werden sollte [11]. Bislang wurde allerdings kein neuer UL abgeleitet und der bisherige UL von 300 µg/Tag wird in der EU gemeinhin weiter für Bewertungen herangezogen.

In Tabelle 7 sind die UL-Werte von SCF, EFSA, der Expertengruppe für Vitamine und Mineralstoffe (engl.: *Expert Group on Vitamins and Minerals*, EVM) sowie anderen Organisationen zusammengefasst. Für die Verwendung von Selenomethionin als Selenquelle für NEM hat die EFSA bisher nur für Zufuhrmengen bis 250 µg Selenomethionin/Tag (entsprechend 100 µg Selen/Tag) die Sicherheit festgestellt.

Tabelle 7: UL-Werte von SCF/EFSA und anderen Institutionen, Angabe der Werte in µg/Tag

| SCF, 2000 [5]; EFSA, 2006 [24] | | IOM, 2000 [15] | | WHO/FAO, 2001[16] | EVM, 2003 [25] |
|--------------------------------|-------------|----------------|-------------|-------------------|----------------|
| Alter | UL [µg/Tag] | Alter | UL [µg/Tag] | UL [µg/Tag] | UL [µg/Tag] |
| | | 0 bis 6 M | 45 | * | * |
| | | 7 bis 12 M | 60 | * | * |
| 1 bis 3 J | 60 | 1 bis 3 J | 90 | * | * |
| 4 bis 6 J | 90 | 4 bis 8 J | 150 | * | * |
| 7 bis 10 J | 130 | 9 bis 13 J | 280 | * | * |
| 11 bis 14 J | 200 | 14 bis 18 J | 400 | * | * |
| 15 bis 17 J | 250 | | | * | * |
| > 18 J | 300 | > 18 J | 400 | 400 | 450 |
| Schwangere | 300 | Schwangere | 400 | * | * |
| Stillende | 300 | Stillende | 400 | * | * |

M = Monate; J = Jahre;

*noch nicht abgeleitet

Das US-amerikanische IOM und die WHO/FAO haben einen UL von 400 µg/Tag für Erwachsene abgeleitet [15, 16]. Dabei ging das IOM von einem NOAEL-Wert für Selen von 800 µg/Tag aus und nahm einen Unsicherheitsfaktor von zwei an [15]. Die WHO legte die bei einer Tagesdosierung von 900 µg Selen beobachteten erhöhten Fälle von Nageldystrophien in bestimmten Regionen Chinas zugrunde; da aus Sicht der WHO geeignete biochemische Marker für drohende Intoxikationen fehlen, wurde der UL zunächst vorläufig mit 400 µg/Tag angesetzt [16]. UL-Werte für Kinder sowie Schwangere und Stillende wurden von der WHO/FAO bisher noch nicht abgeleitet [16]. Die britische EVM ging bei der Ableitung eines UL von einem *Lowest Observed Adverse Effect Level* (LOAEL) von 910 µg Selen/Tag aus und ermittelte unter Annahme eines Unsicherheitsfaktors von zwei einen UL von 450 µg/Tag für Erwachsene. Die EVM leitete bisher noch keine UL-Werte für Kinder, Schwangere und Stillende ab [25].

2.6 Selenhaltige Arzneimittel

Bei einer Abfrage der Datenbank „AMIce – Öffentlicher Teil“ des Bundes¹⁷ wurden insgesamt 21 zugelassene und in Verkehr befindliche selenhaltige Fertigarzneimittel (Monopräparate ohne Parallelimporte) zur peroralen Anwendung ermittelt, wobei als Darreichungsformen Tabletten und Lösungen zum Einnehmen Verwendung finden. Homöopathische Arzneimittel und Arzneimittel mit Radionukliden zur Diagnostik wurden nicht berücksichtigt.

Anwendungsgebiete sind jeweils der nachgewiesene Selenmangel, der ernährungsmäßig nicht behoben werden kann und entweder durch Maldigestions- und Malabsorptionszustände (Verdauungs- und Verwertungsstörungen) oder durch Fehl- und Mangelernährung (z. B. bei einer vollständigen parenteralen Ernährung) verursacht ist. Als selenhaltiger Wirkstoff ist in diesen Fertigarzneimitteln ausschließlich Natriumselenit-Pentahydrat (Natriumselenit · 5 H₂O) in Einzeldosierungen von bis zu 999 µg (entsprechend 300 µg Selen) enthalten. Die üblichen Tagesdosierungen liegen zwischen 50 µg und 316 µg Selen.

Gemäß § 43 Arzneimittelgesetz (AMG)¹⁸ unterliegen arzneiliche Zubereitungen mit Selen der Apothekenpflicht, da sie von dieser nicht gemäß §§ 44 und 45 AMG¹⁸ i. V. m. der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel¹⁹ befreit sind. Ab einer Tagesdosierung von 70 µg Selen/Tag sind Fertigarzneimittel zur inneren Anwendung nicht von der Verschreibungspflicht gemäß § 1 der Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln i. V. m. der dazugehörigen Anlage 1 dieser Verordnung ausgenommen.²⁰ Nach § 48 Abs. 2 Nr. 2a des AMG¹⁸ ist das zuständige Bundesministerium ermächtigt, Stoffe, Zubereitungen aus Stoffen oder Gegenstände zu bestimmen, die die Gesundheit des Menschen, des Anwenders oder die Umwelt auch bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch unmittelbar oder mittelbar gefährden können, wenn sie ohne ärztliche, zahnärztliche oder tierärztliche Überwachung angewendet werden. Auch wenn die Apotheken- bzw. Verschreibungspflicht kein alleiniges Kriterium für die Abgrenzung von Lebensmitteln zu Arzneimitteln ist, kommt zumindest zum Ausdruck, dass entsprechende selenhaltige Produkte auch aufgrund möglicher Risiken und aufgrund der zugrunde liegenden Krankheit einer Beratung durch den Arzt oder Apotheker bedürfen.

2.6.1 Monographien

Die Kommission B5 des ehemaligen Bundesgesundheitsamts (BGA) erstellte Aufbereitungsmonographien im Rahmen der Nachzulassung von Arzneimitteln, unter anderem auch zu den selenhaltigen Stoffen Natriumselenit, elementares Selen und Selenhefe [27, 28, 29]. Nur zu Natriumselenit wurde eine Positivmonographie erstellt, für die beiden anderen Stoffe dagegen jeweils eine Negativmonographie.

- a) Natriumselenit (ATC-Code (WHO): A12CE01), als wasserfreies Natriumselenit und als Natriumselenit-Pentahydrat

In der Monographie werden als Anwendungsgebiete genannt:

„Nachgewiesener Selenmangel, der ernährungsmäßig nicht behoben werden kann. Ein Selenmangel kann auftreten bei:

¹⁷ Datenbank „AMIce – Öffentlicher Teil“. Modul „Arzneimittel“, abgerufen am 20.12.2021.

¹⁸ Arzneimittelgesetz (AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394; mehrfach geändert).

¹⁹ Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel vom 24. November 1988 (BGBl. I S. 2150; mehrfach geändert).

²⁰ Arzneimittelverschreibungsverordnung vom 21. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3632; mehrfach geändert).

- Maldigestions- und Malabsorptionszuständen,
- Fehl- und Mangelernährung (z. B. totale parenterale Ernährung)“.

Als wirksame Dosierung wird die orale oder parenterale Applikation von 100 µg Selen/Tag, kurzfristig auch bis zu 300 µg Selen/Tag, angegeben.

- b) Selen (ATC-Code (WHO): A12), amorphes Selen in elementarer Form

In der Monographie werden als Anwendungsgebiete genannt:

„Anwendungsgebiete als Aufbereitungsergebnis: Keine“

„Beanspruchte Anwendungsgebiete mit Begründung ihrer negativen Bewertung: Regulieren der Zellbildung; hemmende Wirkung auf neoplastische Zellen; Mineralstoff-Mangelzustände; Erhöhung der Infektionsresistenz; Schutz vor Mineralstoffmangel“

Die Kommission B5 kam zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Selen in den beanspruchten Anwendungsgebieten nicht belegt sei.

- c) Selenhefe (ATC-Code (WHO): A12), synonym „*Saccharomyces-cerevisiae*-Hefe (selenhaltig)“; „enthält Selen in organischer Form, vorwiegend als Selenomethionin, in geringen Anteilen als Selenocystein und in weiteren, uncharakterisierten Formen“.

„Beanspruchte Anwendungsgebiete der genannten Kombinationen: Kardiovaskuläre Krankheiten, vorzeitiges Altern, Rheuma, Leberkrankheiten, Schutz von Proteinen gegen Oxidation“

Die Kommission B5 kam zu der Bewertung, dass der „Beitrag von Selenhefe zur Wirksamkeit für die beanspruchten Anwendungsgebiete nicht belegt“ sei, und führte aus: „Die Charakterisierung der in der Hefe enthaltenen Selenverbindungen ist unvollständig, die Zusammensetzung nicht standardisiert“.

2.7 Risiken und Risikogruppen für einen möglichen Selenmangel

Ein Selenmangel beeinflusst die Expression und Funktion von Selenoproteinen. Selenmangelkrankungen sind u. a. bei Patienten, die eine selenfreie vollständige parenterale Ernährung erhielten, beobachtet worden; Symptome waren Skelettmuskelmypathie, Muskelschwäche und Kardiomyopathie [1]. Aus extremen Selenmangelgebieten Chinas sind die Keshan-Krankheit und die Kashin-Beck-Krankheit bekannt. Bei der Keshan-Krankheit sind insbesondere Frauen und Kinder betroffen, wobei als Symptome Kardiomyopathien auftreten; möglicherweise sind neben dem Selenmangel noch weitere Faktoren beteiligt (z. B. Coxsackie-B3-Viren oder Influenza-Viren vom Stamm H3N2). Bei der Kashin-Beck-Krankheit handelt es sich um eine chronische degenerative Osteochondropathie; auch hier könnten neben dem Selenmangel noch weitere (Risiko-)Faktoren eine Rolle spielen [1].

Auch begünstigt ein extremer Selenmangel die Ausbildung einer Sepsis bzw. eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (engl.: *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS), da selenabhängige Proteine wie etwa die Glutathionperoxidase und Thioredoxin-Reduktase Entzündungsprozesse modulieren [30].

Als Risikogruppen, bei denen ein Selenmangel auftreten kann, gelten folgende Personengruppen [31, 32]:

- Gruppen mit dem Risiko eines nutritiven Selenmangels
 - z. B. bei extrem einseitiger Ernährung, parenteral ernährten Patienten, Dialysepatienten, Patienten mit Bulimie oder Anorexia nervosa

- Gruppen mit dem Risiko eines Selenmangels aufgrund von Verlusten
 - Verluste über den Stuhl (z. B. Maldigestion, Malabsorption)
 - Verluste über den Urin (z. B. bei Nierenschäden)
 - durch Blutverlust (z. B. starke hämorrhoidale Blutungen)

2.8 Gefährdungspotenzial durch Interaktionen mit anderen Stoffen

Folgende Interaktionen zwischen Selenverbindungen (aus Selensupplementen) und Arzneimitteln sind bekannt (ohne Anspruch auf Vollständigkeit):

- Cis-Platin: Cis-Platin kann die Selengehalte in Haaren und im Serum verringern, es liegen umgekehrt erste Hinweise vor, dass eine Selensupplementierung die Toxizität von Cis-Platin verringert.²¹
- Vitamin C verringert unter bestimmten Umständen die Aufnahme von Selenit (Bildung von elementarem Selen) [33].
- Selenmangel erhöht die Toxizität von Paraquat und Nitrofurantoin und verringert die Toxizität von Paracetamol, Aflatoxin B1 und Iodipamid [33].

2.9 Risikobewertung

Ausführliche Stellungnahmen wurden von der EFSA zu einzelnen Selenverbindungen bzw. zu Selenhefe erstellt; sie sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Zu berücksichtigen ist dabei, dass die Bewertungen zu unterschiedlichen Fragestellungen erarbeitet wurden, die Ergebnisse also nicht direkt miteinander vergleichbar sind.

²¹ National Institutes of Health (NIH): Selenium. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/>, abgerufen am 20.12.2021.

Tabelle 8: Stellungnahmen zur Risikobewertung von Selenverbindungen in Lebensmitteln, einschließlich NEM

| Institution | Thema der Stellungnahme | Wesentliche Ergebnisse |
|-----------------|--|---|
| EFSA, 2008 [10] | Sicherheit und Bioverfügbarkeit von Selenhefe in <u>Lebensmitteln einschließlich NEM</u> | - Keine Sicherheitsbedenken, wenn bestimmte Produktcharakteristika eingehalten werden; in Dosierungen von 30–200 mg angereicherte Hefe, was 50–200 µg Selen/Tag entspricht. |
| EFSA, 2009 [34] | Sicherheit und Bioverfügbarkeit von seleniger Säure in <u>NEM</u> | - Daten von Natriumselenit (Salz der selenigen Säure) anwendbar - Für die vorgeschlagenen Tagesdosierungen von 5–100 µg/Tag wurden keine Sicherheitsbedenken gesehen. |
| EFSA, 2009 [35] | Sicherheit und Bioverfügbarkeit von Selen-methyl-L-Selenocystein in <u>NEM</u> | - Selengehalt 200 µg/Tag, daher wird bei Kindern der UL überschritten. Keine Humanstudien vorgelegt, kaum Daten zur Bioverfügbarkeit und wenige Daten zur Sicherheit, daher Sicherheitsbedenken. |
| EFSA, 2009 [26] | Sicherheit und Bioverfügbarkeit von L-Selenomethionin in <u>NEM</u> | - Größere Bioverfügbarkeit als andere Selenverbindungen, bisher Sicherheit bis zu einer Dosierung von 250 µg Selenomethionin/Tag bestätigt, was einer Tagesdosierung von 100 µg Selen entspricht. EFSA regt eine Überarbeitung der Ableitung des UL für Selen an. |
| EFSA, 2020 [11] | Sicherheit der mit Selen angereicherten Biomasse von <i>Yarrowia lipolytica</i> als <u>neuartigem Lebensmittel</u> | - Unter den beantragten Verwendungsbedingungen wurden gegenwärtig keine Sicherheitsbedenken gesehen. Es wurde aber angemerkt, dass neuere Daten darauf hindeuten würden, dass die sichere Aufnahmemenge möglicherweise niedriger ist als der im Jahr 2000 vom SCF abgeleitete UL in Höhe von 300 µg/Tag, und dass eine Überprüfung des UL durchgeführt werden sollte. |

3 Ergebnis und Diskussion

3.1 Einstufung als Arzneimittel

Selenhaltige Fertigarzneimittel weisen übliche Tagesdosierungen zwischen 50 µg und 316 µg Selen aus. Auch hoch dosierte NEM sind auf dem Markt; die Selengehalte liegen bei der überwiegenden Anzahl der Monopräparate zwischen 50 und 200 µg/Tag. Daher stellt sich die Frage nach der Einstufung von Selenpräparaten als Lebensmittel oder Arzneimittel.

Die Arzneimitteldefinition nach § 2 AMG regelt Präsentations- und Funktionsarzneimittel.

Unter den Begriff des Präsentationsarzneimittels fallen Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die zur Anwendung im oder am menschlichen Körper und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind (§ 2 Abs. 1 Nr. 1 AMG). Ein Erzeugnis erfüllt diese Merkmale, wenn es entweder ausdrücklich als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung, Linderung oder Verhütung menschlicher Krankheiten bezeichnet oder empfohlen wird oder wenn sonst bei einem durchschnittlich informierten Verbraucher auch nur schlüssig, aber mit Gewissheit der Eindruck entsteht, dass das Produkt in Anbetracht seiner Aufmachung die betreffenden Eigenschaften haben müsse.²² Maßgeblich ist dabei das Gesamtbild des jeweiligen Erzeugnisses bzw. die Umstände des Einzelfalls.²³

Unter dem Begriff des Funktionsarzneimittels fallen Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die im oder am menschlichen Körper angewendet oder einem Menschen verabreicht werden können, um die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen (§ 2 Abs. 1 Nr. 2a AMG). Ein Produkt kann nur als Funktionsarzneimittel angesehen werden, wenn es aufgrund seiner Zusammensetzung und bei bestimmungsgemäßem Gebrauch physiologische Funktionen des Menschen in signifikanter Weise wiederherstellen, korrigieren oder beeinflussen kann.²⁴ Allerdings ist eine physiologische Wirkung nicht für Arzneimittel spezifisch, sondern gehört auch zu den verwendeten Kriterien für die Definition eines NEM.²⁵ Keine Arzneimittel sind deshalb Produkte, die zwar auf den menschlichen Körper einwirken, aber keine nennenswerten physiologischen Auswirkungen haben und seine Funktionsbedingungen somit nicht wirklich beeinflussen.²⁶ Die Wiederherstellung der physiologischen Funktionen setzt voraus, dass die normalen Lebensvorgänge nicht mehr ordnungsgemäß ablaufen. Auch von einer Korrektur kann nur bei einer Abweichung vom normgemäßen – normalen – Funktionieren des Organismus die Rede sein. Da die Beeinflussung der physiologischen Funktionen diesen beiden Vorgängen ergänzend hinzugefügt und damit gleichgestellt wird, muss auch sie zu einer Veränderung führen, die außerhalb der normalen im menschlichen Körper ablaufenden Lebensvorgänge liegt.²⁷ Keine nennenswerten Auswirkungen auf den Stoffwechsel hat ein Erzeugnis, dessen Auswirkungen auf die physiologischen Funktionen nicht über die Wirkungen hinausgehen, die ein in angemessener Menge verzehrtes Lebensmittel auf diese Funktionen haben kann.²⁸

²² BVerwG Urteil vom 20.11.2014, Az. 3 C 25.13, unter Verweis auf die ständige Rechtsprechung des BVerwG. Des Weiteren EuGH Slg. 1983, 3897, Egr. 18 – van Bennekom; EuGH, 15.11.2007, C-319/05 – „Knoblauchkapseln“, juris, Rn. 46; OVG NRW, 26.9.2019, 13 A 3290/17 – juris, Rn. 54, sowie Beschlüsse 17.1.2018, 13 A 1365/15 – juris, Rn. 7, und 27.4.2016, 13 A 1519/15 – juris, Rn. 5.

²³ Ausführlich hierzu: Meyer, Präsentationsarzneimittel, ZLR 2020, 304.

²⁴ EuGH, GRUR 2012, 1167, Rn. 35 – Chemische Fabrik Kreuzler, m. w. N.; BGH GRUR 2015, 811, Rn. 11 – Mundspüllösung II; BGH PharmR 2016, 82, Rn. 12 – Chlorhexidin.

²⁵ EuGH, Urteil vom 15.11.2007, Az. C-319/05 – „Knoblauchkapseln“.

²⁶ EuGH, Urteil vom 30.4.2009, Az. C-27/08, Rn. 21 – „BIOS Naturprodukte“.

²⁷ BVerwG Urteil vom 25.7.2007, Az. 3 C 23.06, Rn. 20 – „Lactobact omni FOS“.

²⁸ EuGH, Urteil vom 15.11.2007, Az. C-319/05, Rn.68 – „Knoblauchkapseln“.

Nach einem Urteil des Bundesverwaltungsgerichtes aus dem Jahr 2007 haben die Monographien der Kommissionen des damaligen BGA auch heute noch Bestand und werden als belastbare wissenschaftliche Belege für eine pharmakologische Wirkung angesehen.²⁹ Das Bundesverwaltungsgericht stellte daher in einem Urteil für ein hoch dosiertes Vitamin-E-Präparat fest, dass ab der in der BGA-Aufbereitungsmonographie genannten Dosierung ein Funktionsarzneimittel vorliegen würde.²⁹

Allein die Tatsache, dass die Aufnahme, die Metabolisierung und die Ausscheidung von Selen durch pharmakokinetische Modelle beschrieben werden kann und Selen auf zellulärer Ebene seine Wirkungen über Bindung an Rezeptoren/Enzyme vermittelt (Pharmakodynamik), reicht als alleiniges Merkmal einer erheblichen pharmakologischen Wirkung jedoch nicht aus. Schließlich ist Selen ein natürlicher Bestandteil der Nahrung.

Die durchschnittliche tägliche Zufuhrmenge von Selen beträgt bei deutschen Verbrauchern 30–50 µg [19].

Durch den Verzehr von Lebensmitteln können allerdings ohne Weiteres auch größere Selenmengen aufgenommen werden. Nachfolgend werden, jeweils ausgehend von den Gehalten in Tabelle 2, beispielhaft nochmals selenhaltige Lebensmittel aufgeführt:

- Thunfisch (82 µg/100 g)
- Paranüsse (103 µg/100 g)
- Kalbsleber (22 µg/100 g)

Die Gehalte verschiedener Lebensmittel legen nahe, dass hohe Mengen an Selen aufgenommen werden können und gegebenenfalls sogar der von der EFSA abgeleitete UL für Selen in Lebensmitteln von 300 µg/Tag erreicht oder überschritten werden kann.

Aufgrund der hohen Exposition über Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs wäre die von den Gerichten als Einstufungskriterium für Funktionsarzneimittel entwickelte sogenannte „Erheblichkeitsschwelle“ erst in einem Bereich oberhalb des UL erreicht, bei dem bereits toxikologische Bedenken bestehen. Es kann für die praktische Beurteilung der Verkehrsfähigkeit daher offenbleiben, ob eine solche Erheblichkeitsschwelle für Selen definierbar und anwendbar ist. Eine Einstufung als Funktionsarzneimittel unterhalb von Dosierungen, die durch den Verzehr von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs in angemessener Menge aufgenommen werden können, ist nicht möglich.

3.2 Einstufung als Lebensmittel: Anforderungen an die Lebensmittelsicherheit

Selen sollte NEM nicht in beliebiger Höhe zugesetzt werden, weil eine Steigerung der Selenaufnahmemenge bei ausreichend versorgten Gesunden nicht zu einer Verbesserung der physiologischen Funktionen führt, wie sich aus den Ergebnissen von epidemiologischen und klinischen Studien ergibt [2], sondern hohe Aufnahmemengen vielmehr zu gesundheitlich unerwünschten Wirkungen führen können [10].

Die Summe der geschätzten Selenaufnahmemenge von Erwachsenen aus der Nahrung (in Deutschland im Median ca. 30–50 µg/Tag) und aus NEM (in Deutschland im Median ca. 25,0 µg/Tag, 95. Perzentil 80,0 µg/Tag) liegt unterhalb des UL.

Die EFSA hat für mehrere Selenquellen die Sicherheit bewertet [26, 34, 35]. Dabei wurde u. a. festgestellt, dass die Studienlage keine Hinweise auf protektive Wirkungen bei einer Supplementierung mit Selen in Mengen von bzw. über 100 µg/Tag liefern würde und dass weitere Untersuchungen zum Zusammenhang von Einnahme von Selen bzw. dem Selenstatus und gesundheitlichen Auswirkungen

²⁹ Urteil des BVerwG vom 25.07.2007, Az. 3C 22.06

notwendig seien [2]. Es ist des Weiteren zu berücksichtigen, dass auch für die Anreicherung von Lebensmitteln Bestrebungen bestehen, Selen zuzusetzen. Dies muss bei entsprechenden Überlegungen zur Gesamtaufnahme von Selen miteinbezogen werden.

Aus toxikologischer Sicht ist zu beachten, dass durch die Kombination von NEM mit weiteren Lebensmitteln, die jeweils auch Selen in unterschiedlicher Menge enthalten, rasch der von der EFSA abgeleitete UL für Selen von 300 µg/Tag erreicht oder überschritten werden könnte. So könnten beispielsweise durch den Verzehr von 100 g Kokosnuss (mit 810 µg Selen/100 g) in Kombination mit weiteren Lebensmitteln Aufnahmemengen im Bereich von ca. 900–1000 µg Selen/Tag erreicht werden, bei denen toxische Wirkungen mit den klinischen Symptomen einer Selenose beim Menschen auftreten können [11].

Unter toxikologischen Gesichtspunkten ist daher zu fordern, dass die Gesamtsumme der nutritiven Selenaufnahme, also die Summe aus der Selenaufnahme aus der Nahrung, aus NEM, aus neuartigen Lebensmitteln sowie aus eventuell angereicherten Lebensmitteln unterhalb des UL von 300 µg/Tag (EFSA, gültig für Erwachsene) liegen sollte.

Die Frage, welche Mengen an Selen NEM ohne Bedenken zugesetzt werden können, ist Gegenstand verschiedener Berechnungen einzelner Mitgliedstaaten der EU. Die Berechnungen stützen sich dabei üblicherweise auf den UL als gesundheitsbasierten Richtwert und berücksichtigen zudem die Aufnahme über die allgemeine Ernährung. Die Differenz aus diesen Werten stellt die Menge dar, die für Lebensmittel (angereicherte Lebensmittel und/oder NEM) noch zugesetzt werden kann, ohne dass sich dadurch eine Überschreitung des UL und somit toxikologische Bedenken ergeben. Die einzelnen Festlegungen unterscheiden sich zum Teil, da beispielsweise für die Ableitung unterschiedliche Verzehrdaten herangezogen wurden (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9: Höchstmengen für Selen in NEM in unterschiedlichen EU-Mitgliedstaaten

| EU-Mitgliedstaat/Organisation | Höchstmenge Selen [µg] |
|-------------------------------|------------------------|
| Schweiz ³⁰ | 165 |
| Frankreich ³¹ | 150 |
| Italien | 100 |
| Dänemark | 160 |
| Belgien ³² | 105 |

Welcher Teil der Gesamtaufnahme von Selen auf NEM und angereicherte Lebensmittel zu verteilen ist, ist aktuell auf EU-Ebene in der Diskussion. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) schlägt pro NEM eine Höchstmenge von 45 µg pro empfohlener Tagesverzehrsmenge vor. Für die Anreicherung von sonstigen Lebensmitteln steht darüber hinaus eine Gesamtmenge von 90 µg/Tag zur Verfügung. Dabei sieht das BfR zwei denkbare Optionen:

- Option 1: Unter der Annahme eines bezüglich angereicherter Lebensmittel „gesättigten“ Marktes (30 % der Tagesenergiezufuhr in Form von angereicherten Lebensmitteln) wird eine Höchstmenge von 10 µg/100 g bei gleichzeitiger Beschränkung der Anreicherung auf feste Lebensmittel empfohlen.

³⁰ Verordnung des EDI über Nahrungsergänzungsmittel, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2017/155/de>, abgerufen am 20.12.2021.

³¹ Compléments alimentaires - Les nutriments autorisés, <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-nutriments-autorises>, abgerufen am 20.12.2021.

³² Royal Decree of 3 March 1992, https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/tris/en/search/?trisation=search_detail&year=2016&num=615, abgerufen am 20.12.2021.

- Option 2: Unter der Annahme, dass auch zukünftig nur ein Teil der anreicherbaren Lebensmittel tatsächlich mit Selen angereichert wird (15 % der Energiezufuhr in Form von angereicherten Lebensmitteln), wären höhere Höchstmengen für den Zusatz von Selen möglich: 22 µg/100 g für feste Lebensmittel und 6 µg/100 ml für Getränke.

Dieser Höchstmengenvorschlag für NEM und angereicherte Lebensmittel hat zum Ziel, dass die tägliche Gesamtaufnahme an Selen, die sich durch NEM und angereicherte Lebensmittel, aber ebenso durch die übrige Nahrung ergibt, den UL nicht überschreitet [36].

4 Empfehlung

Eine Vielzahl von selenhaltigen Erzeugnissen wird mit unterschiedlicher Dosierung, Aufmachung und Zusammensetzung als NEM in den Handel gebracht. Die Selengehalte dieser Produkte bzw. die sich aus den Verzehrsempfehlungen ergebenden Tagesdosierungen liegen teils in einem Bereich, der für zugelassene Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Selen beschrieben ist.

Die Schätzwerte für eine angemessene Selenzufuhr wurden von der D-A-CH für Erwachsene mit 60 µg/Tag (Frauen) bzw. 70 µg/Tag (Männer) ermittelt, die EFSA hat einen Schätzwert für eine angemessene Zufuhrmenge von 70 µg/Tag (Männer und Frauen) abgeleitet (siehe Tabelle 3 und Tabelle 4). Geht man von einer sehr geringen Selenzufuhr (5. Perzentil, siehe Tabelle 5) aus, so kann bei einer Tagesdosis von bis zu 50 µg Selen in NEM von einer ernährungsspezifischen bzw. einer physiologischen Wirkung ausgegangen werden, die für eine Aufrechterhaltung einer adäquaten Selenversorgung ausreichend ist.

Unter Sicherheitsaspekten kommt bei hoch dosierten selenhaltigen NEM eine Beurteilung als nicht sicheres Lebensmittel gemäß Art. 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002³ in Betracht, wenn unter Berücksichtigung der Selenaufnahme durch Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs der von der EFSA abgeleitete UL von 300 µg/Tag und damit der toxikologisch relevante Bereich erreicht werden kann.

Durch den angemessenen Verzehr von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs können – insbesondere bei der Auswahl von Lebensmitteln mit hohem Selengehalt – voraussichtlich Aufnahmemengen oberhalb des UL erreicht werden. Aufgrund dieser hohen Exposition über Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs wäre die von den Gerichten als Einstufungskriterium für Funktionsarzneimittel entwickelte sogenannte „Erheblichkeitsschwelle“ erst in einem Bereich oberhalb des UL erreicht, bei dem somit bereits toxikologische Bedenken bestehen. Es kann für die praktische Beurteilung der Verkehrsfähigkeit daher offenbleiben, ob eine solche Erheblichkeitsschwelle für Selen definierbar ist. Eine Einstufung als Funktionsarzneimittel unterhalb von Dosierungen, die durch den Verzehr von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs in angemessener Menge aufgenommen werden können, ist nicht möglich.

Bei Kindern unter 10 Jahren könnte eine Supplementierung mit NEM, deren Selendosis auf die Nahrungsergänzung von Erwachsenen ausgerichtet ist, u. U. zu einer Überschreitung der für verschiedene Altersgruppen von Kindern bis zu 10 Jahren von der EFSA abgeleiteten UL-Werte führen. In solchen Fällen sollte in der Kennzeichnung der Produkte ein Hinweis enthalten sein, dass diese selenhaltigen NEM nicht für die betroffenen Altersklassen geeignet sind.

LBMZ müssen gemäß der Verordnung (EU) Nr. 609/2013¹ den besonderen Ernährungserfordernissen entsprechen, für die sie bestimmt sind. Die Formulierung dieser Erzeugnisse muss gemäß der Delegierten Verordnung (EU) 2016/128⁴ auf vernünftigen medizinischen und diätetischen Grundsätzen beruhen und muss in dem Sinne wirksam sein, dass sie den besonderen Ernährungsanforderungen der Personen, für die sie bestimmt sind, entspricht.

5 Referenzen

Referenzen

- [1] European Food Safety Authority (2014). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium. *EFSA Journal* 12 (10):3846.
- [2] Rayman, M. P. (2012). Selenium and human health. *The Lancet* 379 (9822):1256–1268.
- [3] Kieliszek, M. und Błażej, S. (2013). Selenium: Significance, and outlook for supplementation. *Nutrition* 29 (5):713–718.
- [4] Navarro-Alarcon, M. und Cabrera-Vique, C. (2008). Selenium in food and the human body: a review. *The Science of the total environment* 400 (1-3):115–141.
- [5] Scientific Committee on Food (2000). Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Selenium. Dokument SCF/CS/NUT/UPPLEV/25:1–18.
- [6] Stoffaneller, R. und Morse, N. L. (2015). A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients* 7 (3):1494–1537.
- [7] Hahn, A., Ströhle, A., Wolters, M., Behrendt, I. und Heinen, D. (2016). Ernährung. Physiologische Grundlagen, Prävention, Therapie.
- [8] Bundesinstitut für Risikobewertung (2004). Selenverbindungen in Nahrungsergänzungsmitteln – Stellungnahme Nr. 015/2005 (15).
- [9] B'Hymer, C. und Caruso, J. A. (2000). Evaluation of yeast-based selenium food supplements using high-performance liquid chromatography and inductively coupled plasma mass spectrometry. *J. Anal. At. Spectrom.* 15 (12):1531–1539.
- [10] European Food Safety Authority (2008). Selenium-enriched yeast as source for selenium added for nutritional purposes in foods for particular nutritional uses and foods (including food supplements) for the general population – Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food. *EFSA Journal* 6 (7).
- [11] EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (2020). Safety of selenium-enriched biomass of *Yarrowia lipolytica* as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. *EFSA Journal* 18 (1).
- [12] Souci, S. W., Fachmann, W., Kraut, H., und Andersen, G. (Hrsg.) (2016). *Food composition and nutrition tables. Die Zusammensetzung der Lebensmittel, Nährwert-Tabellen*. MedPharm Scientific Publishers, Stuttgart.
- [13] Bratakos, M. S., Zafiropoulos, T. F., Siskos, P. A. und Ioannou, P. V. (1988). Selenium losses on cooking Greek foods. *International Journal of Food Science & Technology* 23 (6):585–590.
- [14] Barceloux, D. G. (1999). Selenium. *Journal of toxicology. Clinical toxicology* 37 (2).
- [15] IOM (2000). Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. A report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine.
- [16] WHO/FAO (2001). Selenium. In: Human Vitamin and Mineral Requirements. *Food and Nutrition Division:235–255*.
- [17] Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung und Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (2020). D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 2. Auflage, 6. aktualisierte Ausgabe.
- [18] Kipp, A. P., Strohm, D., Brigelius-Flohé, R., Schomburg, L., Bechthold, A., Leschik-Bonnet, E. und Hesecker, H. (2015). Revised reference values for selenium intake. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)* 32:195–199.
- [19] Oster, O. und Prellwitz, W. (1989). The daily dietary selenium intake of West German adults. *Biological trace element research* 20 (1-2):1–14.
- [20] Drobner C., Anke M. und Thomas G. (1996). Selenversorgung und Selenbilanz Erwachsener in Deutschland. In: Anke M, Arnhold W et al. (Hrsg.), Mengen- und Spurenelemente. 16. Arbeitstagung, 6. Und 7. Dezember:627–634.
- [21] Hesecker H., Oepping A. und Vohmann C. Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern für die Abschätzung eines akuten Toxizitätsrisikos durch Rückstände von Pflanzenschutzmitteln (VELS). Forschungsbericht. Universität Paderborn 2003.
- [22] Mensink, G. B. M., Bauch, A., Vohmann, C., Stahl, A., Six, J., Kohler, S., Fischer, J. und Hesecker, H. (2007). EsKiMo – Das Ernährungsmodul im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey

- (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 50 (5-6):902–908.
- [23] Kübler W., Anders HJ., Heeschen W. (1995). VERA-Schriftenreihe. Band V: Versorgung Erwachsener mit Mineralstoffen und Spurenelementen in der Bundesrepublik Deutschland.
- [24] European Food Safety Authority (2006). Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. *EFSA Journal*.
- [25] Expert Group on Vitamins and Minerals (2003). Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals.
- [26] European Food Safety Authority (2009). L-selenomethionine as a source of selenium added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA Journal* 7 (7):1082.
- [27] Kommission B5 (1992). Aufbereitungsmonographie Natriumselen. *Bundesanzeiger* (Nr. 143) (Aug. 1992).
- [28] Kommission B5 (1992). Aufbereitungsmonographie Selenhefe. *Bundesanzeiger* (Nr. 39) (Aug. 1992).
- [29] Kommission B5 (1992). Aufbereitungsmonographie Selen. *Bundesanzeiger* (Nr. 143) (Aug. 1992).
- [30] Huang, Z., Rose, A. H. und Hoffmann, P. R. (2012). The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling* 16 (7):705–743.
- [31] Umweltbundesamt (2002). Selen und Human-Biomonitoring. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* (45):190–195.
- [32] Simonova, A. und Pfannhauser, W. (2008). Selen – Vorkommen, Wirkung und Versorgung. *Die Ernährung = Nutrition* 32 (9):364–378.
- [33] Expert Group on Vitamins and Minerals (1999). Dokument EVM/99/17/P:1–53.
- [34] European Food Safety Authority (2009). Selenious acid as a source of selenium added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA Journal* 7 (4).
- [35] European Food Safety Authority (2009). Se-methyl-L-selenocysteine added as a source of selenium for nutritional purposes to food supplements. *EFSA Journal* 7 (5):1067.
- [36] Bundesinstitut für Risikobewertung (2021). Aktualisierte Höchstmengenvorschläge für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln. Stellungnahme Nr. 009/2021.