

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

Einstufung von Selen-haltigen Produkten
(Nr. XX/2021)

Stellungnahme der Gemeinsamen
Expertenkommission zur
Einstufung von Stoffen



12 **Inhaltsverzeichnis**

13	Inhaltsverzeichnis	2
14	Abkürzungsverzeichnis.....	3
15	1 Zusammenfassung der Stellungnahme	5
16	2 Gegenstand der Stellungnahme	7
17	2.1 Informationen zum Stoff.....	7
18	2.1.1 Bioverfügbarkeit und Metabolismus der Selenverbindungen	7
19	2.1.2 Vorkommen von Selen in Lebensmitteln	8
20	2.2 Zufuhrreferenzwerte	11
21	2.3 Versorgungsstatus	12
22	2.3.1 Selenaufnahme über die Ernährung.....	12
23	2.3.2 Biomarker.....	13
24	2.4 Zusatz von Selen zu Lebensmitteln	14
25	2.4.1 Rechtssituation	14
26	2.4.1.2 Angereicherte Lebensmittel	14
27	2.4.2 Marktübersicht	16
28	2.5 Toxikologische Informationen	16
29	2.6 Selen-haltige Arzneimittel	17
30	2.6.1 Monographien	18
31	2.7 Risiken und Risikogruppen für einen möglichen Selen-Mangel	19
32	2.8 Gefährdungspotential durch Interaktionen mit anderen Stoffen	19
33	2.9 Risikobewertung.....	20
34	3 Ergebnis und Diskussion.....	21
35	3.1 Einstufung als Arzneimittel.....	21
36	3.2 Einstufung als Lebensmittel: Anforderungen an die Lebensmittelsicherheit	22
37	4 Empfehlung	25
38	5 Referenzen.....	26
39		

40 **Abkürzungsverzeichnis**

41	AMG	Arzneimittelgesetz
42	ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (engl.: <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>)
43	BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
44	BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
45	BVerwG	Bundesverwaltungsgericht
46	BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
47	BGA	Bundesgesundheitsamt
48	D-A-CH	Ernährungsgesellschaften Deutschlands, Österreichs und der Schweiz
49	DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.
50	EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (engl.: <i>European Food Safety Authority</i>)
51	EsKiMo	Ernährungs-Studie als KiGGS-Modul
52	EU	Europäische Union
53	EuGH	Europäischer Gerichtshof
54	EVM	Expertengruppe für Vitamine und Mineralstoffe (engl.: <i>Expert Group on Vitamins and Minerals</i>)
55	FAO	Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (engl.: <i>Food and</i>
56		<i>Agriculture Organization of the United Nations</i>)
57	GPx3	Glutathionperoxidase 3
58	IOM	Institut für Medizin (engl.: <i>Institute of Medicine</i> ; heute: <i>National Academy of Medicine, NAM</i>)
59	i. Tr.	in Trockenmasse
60	i. V. m.	in Verbindung mit
61	KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
62	LBMZ	Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diäten)
63	LFGB	Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch
64	LMBG	Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzbuch
65	LMIV	Lebensmittelinformationsverordnung (Verordnung (EU) Nr. 1169/2011)
66	LOAEL	<i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i>
67	NEM	Nahrungsergänzungsmittel
68	NemV	Nahrungsergänzungsmittelverordnung
69	NIH	Nationale Gesundheitsinstitute (engl.: <i>National Institutes of Health</i>)
70	NOAEL	<i>No Observed Adverse Effect Level</i>
71	OVG	Oberverwaltungsgericht
72	Rn.	Randnummer

73	SCF	wissenschaftlicher Lebensmittelausschuss der Europäischen Kommission (engl.: <i>Scientific Committee on Food</i>)
74		
75	SEPP1	Selenoprotein P
76	UL	<i>Tolerable Upper Intake Level</i>
77	VELS-Studie	Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern für die Abschätzung eines akuten Toxizitätsrisikos durch Rückstände von Pflanzenschutzmitteln
78		
79	WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: <i>World Health Organization</i>)

FAKULTÄT FÜR
LEBENSMITTELWISSENSCHAFT

80 Vorbemerkung

81 Die vorliegende Empfehlung befasst sich mit der Frage der Einstufung Selen-haltiger Produkte; die
82 Ableitung von Höchstmengen für Nahrungsergänzungsmittel (NEM) ist nicht Gegenstand dieser
83 Stellungnahme.

84 1 Zusammenfassung der Stellungnahme

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

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

98 In einer Bewertung aus dem Jahr 2000 gelangte der damalige wissenschaftliche
99 Lebensmittelausschuss (SCF, engl.: *Scientific Committee on Food*) zu dem Schluss, dass toxische
100 Wirkungen mit den klinischen Symptomen einer Selenose beim Menschen ab einer Aufnahmemenge
101 von etwa 900–1000 µg Selen/Tag auftreten können. Im Gegensatz dazu wurden zum damaligen
102 Zeitpunkt bei Individuen mit Blutspiegeln bis zu 1000 µg/l, was in etwa einer Aufnahmemenge von
103 rund 850 µg pro Tag entspricht, keine klinischen Symptome einer Intoxikation beobachtet. Basierend
104 auf einer täglichen Aufnahmemenge in Höhe von 850 µg als NOAEL (*No Observed Adverse Effect*
105 *Level*) wurde daher vom SCF für die Aufnahme von Selen über Lebensmittel ein, bis heute
106 insbesondere in der EU weithin akzeptierter UL (*Tolerable Upper Intake Level*) von 300 µg/Tag
107 abgeleitet. In einer Bewertung zur Sicherheit Selen-angereicherter Biomasse von *Yarrowia lipolytica*
108 als neuartiges Lebensmittel der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA, engl.:
109 *European Food Safety Authority*) aus dem Jahr 2020 wird allerdings auf neuere Daten verwiesen, die
110 darauf hindeuten, dass die sichere Aufnahmemenge möglicherweise niedriger liegt und
111 dementsprechend eine Überprüfung des UL durchgeführt werden sollte. Bislang wurde allerdings kein
112 neuer UL abgeleitet und der bisherige UL von 300 µg/Tag wird in der EU gemeinhin weiter für
113 Bewertungen herangezogen.

114 Nach gegenwärtig, noch mit Vorsicht zu interpretierenden Schätzungen, liegt die Zufuhrmenge an
115 Selen über die Nahrung bei Erwachsenen in Deutschland bei ca. 30–50 µg pro Tag, in Europa im
116 Median bei ca. 32–48 µg am Tag (Frauen) bzw. ca. 36–61 µg am Tag (Männer). Im 5. Perzentil lagen
117 die Aufnahmemengen in Europa für Frauen zwischen 14–27 µg am Tag und für Männer zwischen
118 18–32 µg am Tag; im 95. Perzentil zwischen 62–89 µg am Tag (Frauen) und zwischen 79–113 µg am
119 Tag (Männer). Die geschätzte mediane Selenzufuhr bei Erwachsenen liegt damit unterhalb der
120 Schätzwerte für die Zufuhrempfehlungen der D-A-CH und der EFSA von 60–70 µg/Tag. Jedoch liegt

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 181/35; mehrfach geändert).

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

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

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

132 Hinsichtlich der Abgrenzung von Selen-haltigen NEM und Arzneimitteln kann offenbleiben, ob die von
133 den Gerichten als Einstufungskriterium für Funktionsarzneimittel entwickelte sog.
134 „Erheblichkeitsschwelle“ bei der rechtlichen Beurteilung definierbar und anwendbar ist, da Selen durch
135 den Verzehr von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs in angemessener Menge in Mengen
136 aufgenommen werden kann, die bereits den von der EFSA abgeleiteten UL-Wert überschreiten und
137 die Verkehrsfähigkeit derartiger Produkte durch Sicherheitsbedenken bereits in Frage gestellt würde.
138 So kommt bei hochdosierten Selen-haltigen NEM eine Beurteilung als nicht sicheres Lebensmittel
139 gemäß Art. 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002³ in Betracht, wenn der von der EFSA abgeleitete UL
140 von 300 µg/Tag und damit der toxikologisch relevante Bereich erreicht werden kann. Dabei sollte aus
141 toxikologischer Sicht auch die Aufnahme von Selen durch Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs
142 berücksichtigt werden.

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

148 Für LBMZ gilt, dass diese gemäß der Verordnung (EU) Nr. 609/2013^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} den
149 besonderen Ernährungserfordernissen entsprechen müssen, für die sie bestimmt sind. Die
150 Formulierung dieser Erzeugnisse muss gemäß der Delegierten Verordnung (EU) 2016/128⁴ auf
151 vernünftigen medizinischen und diätetischen Grundsätzen beruhen und muss in dem Sinne wirksam
152 sein, dass sie den besonderen Ernährungsanforderungen der Personen, für die sie bestimmt sind,
153 entspricht.

154

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 25/30; geändert).

155 **2 Gegenstand der Stellungnahme**

156 **2.1 Informationen zum Stoff**

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

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

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

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

171 In Tabelle 1 sind wichtige Selenoproteine übersichtsartig zusammengefasst.

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

Enzym bzw. Protein	Funktion	Organlokalisation
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
Selenophosphat synthetase (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

174 **2.1.1 Bioverfügbarkeit und Metabolismus der Selenverbindungen**

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

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

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

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

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

200 Der Gesamtgehalt an Selen im Körper beträgt zwischen 5 und 20 mg (je nach geographischer Region)
201 [1, 5]. In den Skelettmuskeln sind ca. 30–50 % des Gesamtseleengehalts des Körpers enthalten,
202 gefolgt von den Knochen (15 %), dem Blut (10 %) und der Leber (8 %). Die höchste
203 Selenkonzentration wird in der Schilddrüse gemessen. Im Plasma liegt Selen zu ca. 30–60 % als
204 Bestandteil von SEPP1 und zu ca. 10–30 % als Bestandteil der extrazellulären Glutathionperoxidase 3
205 (GPx3) vor [1].

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

209 2.1.2 *Vorkommen von Selen in Lebensmitteln*

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

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

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

221 Grundsätzlich tragen Milch und Milchprodukte, Fleisch und Fleischerzeugnisse, Getreideprodukte
222 sowie Fisch und Fischerzeugnisse in besonderem Maß zur Selen-Aufnahme des Menschen bei [1]. In
223 Tabelle 2 sind die Selen-Gehalte ausgewählter Lebensmittel aufgeführt.

224 Neben den pflanzlichen und tierischen Quellen für Selen gibt es zudem die sog. selenisierte Hefe,
225 auch als Selenhefe bezeichnet, die durch Kultivierung von Bäcker- oder Bierhefe (*Saccharomyces ce-*
226 *revisiae*) in einem selenangereicherten Milieu erzeugt wird [8]. Sie können biotechnologisch ganz
227 unterschiedlich hergestellt werden [9]. Bei bestimmten, definierten Selenhefen, die von der EFSA im
228 Jahr 2008 als Selenquelle für Lebensmittel positiv evaluiert wurden, wird Natriumselenit als
229 Selenquelle bei der Herstellung verwendet. Als Inhaltsstoffe in diesen Selenhefen sind 60–85 %
230 Selenomethionin, 2–4 % Selenocystein und < 1 % Selen(IV)-Ionen enthalten, womit der weitaus
231 größte Teil des Selens in organisch gebundener Form vorliegt [10]. Zudem wurde kürzlich von der
232 EFSA die Sicherheit der mit Selen angereicherten Biomasse von *Yarrowia lipolytica* als neuartiges
233 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
		Broccoli	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

235
236
237
238
239

* 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

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

244 2.2 Zufuhrreferenzwerte

245 Ernährungswissenschaftliche Institutionen (z. B. *Institute of Medicine* (IOM) [15], *World Health*
 246 *Organization/Food and Agriculture Organization* (WHO/FAO) [16], EFSA [1] und die Deutsche
 247 Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) [17],⁵) haben Referenzwerte für die tägliche Selenzufuhr auf
 248 der Basis unterschiedlicher Vorgehensweisen abgeleitet (u. a. GPx-Aktivität; SEPP1-Konzentration im
 249 Plasma). Neuere Ableitungen der EFSA und der D-A-CH basieren auf der SEPP1-Konzentration im
 250 Plasma als dem nach gegenwärtigem Kenntnisstand aussagekräftigsten Marker für die Bestimmung
 251 der optimalen Selenversorgung [1, 18]⁶ (s. 2.3.2). Die Schätzwerte für die angemessene Selenzufuhr
 252 bei Kindern wurden von den Werten für Erwachsene unter Berücksichtigung der Unterschiede im
 253 Körpergewicht sowie unterschiedlicher Wachstumsfaktoren extrapoliert.⁶ Die Schätzwerte für eine
 254 angemessene Zufuhr der D-A-CH bzw. die von der EFSA für verschiedene Altersgruppen abgeleitete
 255 „*Adequate Intake*“-Werte sind in den Tabellen 3 und 4 aufgeführt. Schätzwerte leitet die D-A-CH ab,
 256 wenn der Grundbedarf des Menschen noch nicht mit hinreichender Genauigkeit ermittelt werden kann;
 257 sie liefern einen guten Hinweis für die angemessene und zugleich gesundheitlich unbedenkliche
 258 Zufuhr. Die „*Adequate Intake*“-Werte der EFSA werden ebenfalls bei unzureichender Kenntnis des
 259 Grundbedarfs abgeleitet. Sie stellen die durchschnittliche Nährstoffaufnahme einer typischen
 260 gesunden Bevölkerungspopulation dar.

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

Alter	Säuglinge (Monate)		Kinder (Jahre)						Erwachsene (Jahre)		
	0-<4	4-<12	1-<4	4-<7	7-<10	10-<13	13-<15	15-<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

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

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

264 In Anhang XIII der Verordnung (EG) Nr. 1169/2011 (Lebensmittelinformationsverordnung, LMIV)⁷ wird
 265 als Referenzmenge für die tägliche Zufuhr von Vitaminen und Mineralstoffen hinsichtlich der

⁵ DGE. Selen. Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/selen/>, abgerufen am 19.01.2021.

⁶ DGE. Ausgewählte Fragen und Antworten zu Selen. <https://www.dge.de/index.php?id=356>, abgerufen am 19.01.2021.

⁷ Verordnung (EU) Nr. 1169/2011 vom 25. Oktober 2011 betreffend die Information der Verbraucher über Lebensmittel (ABl. L 304, 22.11.2011, S. 18-63; mehrfach geändert).

266 Deklaration von Selengehalten in Lebensmitteln eine Menge von 55 µg pro Tag für einen
267 durchschnittlichen Erwachsenen (8400kJ/2000kcal) angegeben.

268 2.3 Versorgungsstatus

269 2.3.1 Selenaufnahme über die Ernährung

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

273 Aufgrund der großen Variabilität des Selen-Gehalts in Lebensmitteln und aufgrund der
274 unterschiedlichen darin enthaltenen Selenverbindungen ist die Schätzung der Selenzufuhr über
275 übliche Ernährungserhebungen sehr ungenau.

276 2.3.1.1 Erwachsene

277 Oster *et al.* haben für die alten Bundesländer auf der Basis von gemessenen Lebensmittelselen-
278 Gehalten und dem durchschnittlichen Lebensmittelverzehr eine Selen-Zufuhr von 47 µg/Tag (Männer)
279 bzw. von 38 µg/Tag (Frauen) geschätzt, entsprechend 0,67 µg/kg Körpergewicht [19]. Anhand von
280 Duplikatstudien wurden in den neuen Bundesländern eine mittlere tägliche Selenzufuhr von 30 µg/Tag
281 bei Frauen und von 42 µg/Tag bei Männern ermittelt [20].

282 In der Tabelle 5 sind die in der EFSA-Stellungnahme im Anhang aufgeführten Selenaufnahmemengen
283 für Erwachsene als Spanne zusammenfassend wiedergegeben, die sich in unterschiedlichen in der
284 EU durchgeführten Verzehrstudien ergeben haben.

285 **Tabelle 5: Geschätzte Selen-Aufnahmemengen 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 / 14,8–24,5	18,3–30,9 / 13,6–27,2	21,8 / 14,3–24,3
	37,4–60,9 / 31,5–48,0	36,3–55,6 / 32,0–46,8	36,1–57,0 / 30,0–41,3
P95	78,8–113,0 / 62,7–85,4	80,0–104,4 / 62,8–88,6	64,6 / 49,6–63,5

286

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

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
19.01.2021.

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

299 2.3.1.2 Kinder und Jugendliche

300 Die Selenzufuhr von Kindern und Jugendlichen (1– < 18 Jahren) in Deutschland wurde im Rahmen
 301 des KiGGS-Moduls der „EsKiMo-Studie“ („KiGGS“ steht für „Studie zur Gesundheit von Kindern und
 302 Jugendlichen in Deutschland“)⁹ (Altersgruppe: 3 bis < 18 Jahre) und der „Verzehrsstudie zur
 303 Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern für die Abschätzung eines
 304 akuten Toxizitätsrisikos durch Rückstände von Pflanzenschutzmitteln“ („VELS-Studie“) (Altersgruppe:
 305 1 bis < 3 Jahre) geschätzt. Die Ergebnisse sind im Anhang der EFSA-Stellungnahme aufgeführt [1,
 306 21, 22][1YPERLINK und werden zudem zusammenfassend in Tabelle 6 dieser Stellungnahme
 307 wiedergegeben.

308

309 **Tabelle 6: Geschätzte Selen-Aufnahmemengen von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 18**
 310 **Jahren (Mittelwert, 5., 50. und 95. Perzentile („P5“, „P50“ und „P95“) in µg pro Tag [1]**

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

311 2.3.2 Biomarker

312 Aussagekräftiger als Zufuhrschätzungen ist die Bewertung des Versorgungszustands über die
 313 Bestimmung von Biomarkern, z. B. über den Selen-Gehalt in Blutzellen (Erythrozyten, Thrombozyten),
 314 Haaren, Nägeln oder Körperflüssigkeiten (Vollblut, Plasma, Urin) [1, 4]. Die Ermittlung des Selen-
 315 Gehalts im Plasma zur Beurteilung des Versorgungsstatus ist problematisch, weil der
 316 Selenplasmaspiegel von der Art des Selens in der Nahrung abhängig ist [1]. Im Rahmen einer
 317 zwischen 1987 und 1989 durchgeführten Studie, der Verbundstudie Ernährungserhebung und
 318 Risikofaktorenanalytik („VERA-Studie“), wurde für die alten Bundesländer ein Medianwert der
 319 Serumselenkonzentration von 82 µg/l für Männer und 83 µg/l für Frauen ermittelt [23]. Gemessen am
 320 Referenzbereich für Erwachsene von 74–139 µg/l liegt die Serumselenkonzentration im mittleren bis
 321 unteren Bereich.¹⁰ Die Messung des Urins gibt Auskunft über die Selen-Aufnahme in letzter Zeit,
 322 während durch die Bestimmung des Selengehalts in Fußnägeln eine Aussage über die längerfristige
 323 Selenversorgung möglich ist. Der Glutathionperoxidase-Gehalt im Plasma, in Thrombozyten oder im
 324 Vollblut kann als Biomarker für den Selenstatus herangezogen werden, allerdings ist die Aussagekraft
 325 besonders bei einer höheren Selen-Aufnahmemenge begrenzt [1]. Vorteilhaft scheint daher die
 326 Bestimmung von SEPP1 zu sein, weil der Selengehalt unabhängig vom chemischen Zustand des

⁹ RKI. EsKiMo: Was essen unsere Kinder?. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Kiggs/Basiserhebung/Eskimo/eskimo_node.html, abgerufen am 08.07.2021.

¹⁰ Laborlexikon e-Journal für Labormedizin: Selen. <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotexte/s/Selen.htm>, abgerufen am 19.01.2021.

327 Selens bestimmt werden kann [1, 18]. Dieser Biomarker (d. h. dessen Plateaubildung im Plasma)
328 wurde von der EFSA und der D-A-CH für die Ableitung von Zufuhrreferenzwerten für Selen
329 herangezogen [1, 17].

330 2.4 Zusatz von Selen zu Lebensmitteln

331 2.4.1 *Rechtssituation*

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

336 2.4.1.1 *Nahrungsergänzungsmittel*

337 Gemäß Artikel 4 Absatz 1 in Verbindung mit Anhang I und II der Richtlinie 2002/46/EG¹¹ i. V. m. der
338 Verordnung (EG) Nr. 1170/2009¹² dürfen NEM als Selenquellen nur L-Selenomethionin, bestimmte
339 selenangereicherte Hefen (Selenhefe), selenige Säure, Natriumselenat, Natriumselenit und
340 Natriumhydrogenselenit zugesetzt werden. Bislang sind auf europäischer Ebene noch keine
341 Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe zur Verwendung in NEM festgelegt worden. Dennoch
342 dürfen Vitamine bzw. Mineralstoffe nicht in beliebiger Höhe NEM zugesetzt werden, sondern
343 unterliegen unbeschadet der speziell für NEM geltenden Regelungen auch den allgemeinen
344 Regelungen des Lebensmittelrechts über die Lebensmittelsicherheit, u. a. Artikel 14 der Verordnung
345 (EG) Nr. 178/2002³.

346 Mit der Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV) wurde die Richtlinie 2002/46/EG¹¹ in
347 Deutschland in nationales Recht umgesetzt. In § 1 NemV werden grundsätzliche Anforderungen an
348 die Zweckbestimmung, die stofflichen Voraussetzungen und die Darreichungsform festgelegt. Gemäß
349 § 1 Abs. 1 Nr. 1 NemV sind NEM Lebensmittel, die dazu bestimmt sind, die allgemeine Ernährung zu
350 ergänzen.

351 Die stofflichen Voraussetzungen sind in § 1 Abs. 1 Nr. 2 NemV geregelt. Danach ist ein NEM ein
352 Lebensmittel, das „ein Konzentrat aus Nährstoffen oder sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer
353 oder physiologischer Wirkung allein oder in Zusammensetzung darstellt“. In dieser Hinsicht liefert der
354 von der EFSA und der D-A-CH empfohlene Tagesbedarf einen ersten Hinweis, bei welcher Dosis an
355 Selen von einer „ernährungsspezifischen oder physiologischen Wirkung“ ausgegangen werden kann.

356 2.4.1.2 *Angereicherte Lebensmittel*

357 Nach dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006¹³ über den Zusatz von Vitaminen und
358 Mineralstoffen sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln darf Selen angereicherten
359 Lebensmitteln in Form von Selen-angereicherter Hefe, Natriumselenat, Natriumhydrogenselenit und
360 Natriumselenit zugesetzt werden.

361

¹¹ Richtlinie 2002/46/EG vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel (ABl. L 183/51; 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, 1.12.2009, S. 36–42).

¹³ 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 404/26), zuletzt geändert durch die Verordnung (EU) Nr. 2019/650 vom 24. April 2019 (ABl. L 110/21).

362 2.4.1.3 *Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diäten)*

363 In der Verordnung (EU) Nr. 609/2013^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} werden Lebensmittel für Säuglinge und
364 Kleinkinder, LBMZ und Tagesrationen für gewichtskontrollierende Ernährung geregelt. Gemäß Art. 2
365 Abs. 2 g) dieser Verordnung sind „Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke unter ärztlicher
366 Aufsicht zu verwendende Lebensmittel zum Diätmanagement von Patienten, einschließlich
367 Säuglingen, die in spezieller Weise verarbeitet oder formuliert werden; sie sind zur ausschließlichen
368 oder teilweisen Ernährung von Patienten mit eingeschränkter, behinderter oder gestörter Fähigkeit zur
369 Aufnahme, Verdauung, Resorption, Verstoffwechslung oder Ausscheidung gewöhnlicher
370 Lebensmittel oder bestimmter darin enthaltener Nährstoffe oder Stoffwechselprodukte oder von
371 Patienten mit einem sonstigen medizinisch bedingten Nährstoffbedarf bestimmt [...], für deren
372 Diätmanagement die Modifizierung der normalen Ernährung allein nicht ausreicht“.

373 Gemäß Artikel 15 i. V. m. dem Anhang der Verordnung (EU) Nr. 609/2013^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} ist
374 die Verwendung von Selen in Form von Natriumselenat, Natriumselenit und Natriumhydrogenselenit
375 sowie die Verwendung von bestimmten mit Selen angereicherten Hefen zugelassen.

376 Nach der Delegierten Verordnung (EU) 2016/128⁴ Anhang I sollen gemäß Teil A in Tabelle 1 in
377 Lebensmitteln für besondere medizinische Zwecke mindestens 3 µg und maximal 8,6 µg Selen pro
378 100 kcal (bzw. 0,72–2 µg/100 kJ) für Säuglinge und gemäß Teil B in Tabelle 2 mindestens 2,5 µg und
379 maximal 10 µg Selen pro 100 kcal (bzw. 0,6 µg/ und 2,5 µg/100 kJ) für alle anderen Personengruppen
380 enthalten sein. Für LBMZ gelten diese Höchstmengen an Selen nur für den in der EU-Verordnung
381 festgelegten Personenkreis zum Diätmanagement und unter der Voraussetzung, dass die Eignung
382 des Produktes hierfür gegeben ist. Ein Überschreiten der erforderlichen Aufnahmemenge bedarf einer
383 Begründung hinsichtlich des Verwendungszwecks des Erzeugnisses (siehe Anhang I der Delegierten
384 Verordnung (EU) 2016/128⁴).

385 2.4.1.4 *Nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben*

386 Gemäß Verordnung (EG) Nr. 1924/2006¹⁴ in Verbindung mit der Verordnung (EU) Nr. 432/2012¹⁵
387 dürfen bei Lebensmitteln, einschließlich NEM, gesundheitsbezogene Angaben nicht ohne Zulassung
388 verwendet werden. Derzeit sind nur diese sechs gesundheitsbezogenen Angaben für Selen zulässig:

- 389 • Selen trägt dazu bei, die Zellen vor oxidativem Stress zu schützen
- 390 • Selen trägt zur normalen Funktion des Immunsystems bei
- 391 • Selen trägt zu einer normalen Schilddrüsenfunktion bei
- 392 • Selen trägt zu einer normalen Spermabildung bei
- 393 • Selen trägt zur Erhaltung normaler Haare bei
- 394 • Selen trägt zur Erhaltung normaler Nägel bei

395 Die genannten gesundheitsbezogenen Angaben dürfen nur für Lebensmittel verwendet werden, wenn
396 in 100 g bzw. 100 ml oder in einer Portion (sofern die Packung nur eine Portion enthält), mindestens
397 15 % (bzw. mindestens 7,5 % bei Getränken) des Nährstoffbezugswerts gemäß LMIV (entsprechend
398 8,25 µg bzw. 4,125 µg bei Getränken) an Selen enthalten sind; die gesundheitsbezogenen Angaben
399 zu Selen gelten auch für NEM, bezogen auf mindestens 15 % des Nährstoffbezugswerts.

¹⁴ Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben über Lebensmittel (ABl. L 404/9), zuletzt geändert durch die Verordnung (EU) Nr. 1047/2012 vom 8. November 2012 (ABl. L 310/36).

¹⁵ 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 136/1), zuletzt geändert durch die Verordnung (EU) Nr. 2017/1407 vom 1. August 2017 (ABl. L 201/1).

400 2.4.2 Marktübersicht

401 Die von den Lebensmittelunternehmern empfohlene tägliche Verzehrsmenge von Selen-haltigen
402 Erzeugnissen, die als NEM angezeigt sind, bewegt sich im Bereich von 0,3-260 µg/Tag (exemplarisch
403 anhand von 275 beim BVL angezeigten Erzeugnissen ermittelt). Für Selen-haltigen Erzeugnissen, die
404 als LBMZ angezeigt sind, bewegt sich die von den Lebensmittelunternehmern empfohlene
405 Verzehrsmenge im Bereich von 20-200 µg/Tag (exemplarisch anhand von 81 beim BVL angezeigten
406 Erzeugnissen ermittelt).

407 2.5 Toxikologische Informationen

408 Die toxischen Eigenschaften von Selen-haltigen Verbindungen wurden in verschiedenen
409 Publikationen zusammenfassend dargestellt (u. a. [5, 14, 24, 25]). Klinische Symptome einer
410 sogenannten Selenose sind Haarausfall, neurologische Störungen, Veränderungen der Nägel,
411 Hautläsionen, Diarrhoe und ein knoblauchartiger Atem. Die Umstellung der Ernährung (d. h. eine
412 Verringerung der Selen-Aufnahme) führte bei Selenosen zur Rückbildung der Symptome [5]. In der
413 Bewertung aus dem Jahr 2000 gelangte das damalige SCF bspw. zu dem Schluss, dass toxische
414 Wirkungen mit den klinischen Symptomen einer Selenose beim Menschen ab einer Aufnahmemenge
415 von etwa 900–1000 µg Selen/Tag auftreten können. Im Gegensatz dazu wurden zum damaligen
416 Zeitpunkt bei Individuen mit Blutspiegeln bis zu 1000 µg/l, was in etwa einer Aufnahmemenge von
417 rund 850 µg pro Tag entspricht, keine klinischen Symptome einer Intoxikation beobachtet. Berichte
418 über Tageszufuhrmengen von bis zu 5000 µg Selen liegen aus bestimmten Regionen Chinas vor.

419 Auf Basis der zum damaligen Zeitpunkt verfügbaren Studien hat das SCF im Jahr 2000 für
420 Erwachsene auf Grundlage einer täglichen Aufnahmemenge in Höhe von 850 µg als NOAEL und
421 Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors von 3 für die Aufnahme von Selen über Lebensmittel einen
422 bis heute, insbesondere in der EU, weithin akzeptierten UL in Höhe von 300 µg/Tag abgeleitet [5]. Für
423 Kinder wurde der UL auf Basis des Gewichts extrapoliert, wobei für die Referenzgewichte Ergebnisse
424 aus einer Studie des SCF von 1993 als Basis der Berechnungen verwendet wurden. Für Schwangere
425 und Stillende gilt ebenso der UL von 300 µg/Tag [5]. Die EFSA äußerte jedoch im Rahmen der
426 Bewertung von Selenomethionin als Selenquelle, dass der UL reevaluiert werden sollte [26]. In einer
427 neueren Bewertung zur Sicherheit von Selen-angereicherter Biomasse von *Yarrowia lipolytica* als
428 Neuartiges Lebensmittel aus dem Jahr 2020 verweist EFSA abermals auf neuere Daten, die darauf
429 hindeuten würden, dass die sichere Aufnahmemenge möglicherweise niedriger liegt und eine
430 Überprüfung des UL durchgeführt werden sollte [11]. Bislang wurde allerdings kein neuer UL
431 abgeleitet und der bisherige UL von 300 µg/Tag wird in der EU gemeinhin weiter für Bewertungen
432 herangezogen.

433 In Tabelle 7 sind die UL-Werte von SCF, EFSA sowie anderen Organisationen zusammengefasst. Für
434 die Verwendung von Selenomethionin als Selenquelle für NEM hat die EFSA bisher nur für
435 Zufuhrmengen bis 250 µg Selenomethionin/Tag (entsprechend 100 µg Selen/Tag) die Sicherheit
436 festgestellt.

437 **Tabelle 7: UL-Werte von SCF/EFSA und anderer 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]
		0–6 M	45	*	*
		7–12 M	60	*	*
1–3 J	60	1–3 J	90	*	*
4–6 J	90	4–8 J	150	*	*
7–10 J	130	9–13 J	280	*	*
11–14 J	200	14–18 J	400	*	*
15–17 J	250			*	*
> 18 J	300	> 18 J	400	400	450
Schwangere	300	Schwangere	400	*	*
Stillende	300	Stillende	400	*	*

438 M = Monate; J = Jahre;

439 *noch nicht abgeleitet

440

441 Das US-amerikanische IOM und die WHO/FAO haben einen UL von 400 µg/Tag für Erwachsene
 442 abgeleitet [15, 16]. Dabei ging das IOM von einem NOAEL-Wert für Selen von 800 µg/Tag aus und
 443 nahm einen Unsicherheitsfaktor von zwei an [15]. Die WHO legte die bei einer Tagesdosierung von
 444 900 µg Selen beobachteten erhöhten Fälle von Nageldystrophien in bestimmten Regionen Chinas
 445 zugrunde; da aus Sicht der WHO geeignete biochemische Marker für drohende Intoxikationen fehlen
 446 würden, wurde der UL zunächst vorläufig mit 400 µg/Tag angesetzt [16]. UL-Werte für Kinder sowie
 447 Schwangere und Stillende wurden von der WHO/FAO bisher noch nicht abgeleitet [16]. Die britische
 448 *Expert Group on Vitamins and Minerals* (EVM, Expertengruppe für Vitamine und Mineralstoffe) ging
 449 bei der Ableitung eines UL von einem *Lowest Observed Adverse Effect Level* (LOAEL) von 910 µg
 450 Selen/Tag aus und ermittelte unter Annahme eines Unsicherheitsfaktors von zwei einen UL von 450
 451 µg/Tag für Erwachsene. Die EVM leitete bisher noch keine UL-Werte für Kinder, Schwangere und
 452 Stillende ab [25].

453 2.6 Selen-haltige Arzneimittel

454 Bei einer Abfrage der Datenbank "AMIce - Öffentlicher Teil" des Bundes¹⁶ wurden insgesamt 21
 455 zugelassene und in Verkehr befindliche Selen-haltige Fertigarzneimittel (Monopräparate ohne
 456 Parallelimporte) zur peroralen Anwendung ermittelt, wobei als Darreichungsformen Tabletten und
 457 Lösungen zum Einnehmen Verwendung finden. Homöopathische Arzneimittel und Arzneimittel mit
 458 Radionukliden zur Diagnostik wurden nicht berücksichtigt.

459 Anwendungsgebiete sind jeweils der nachgewiesene Selenmangel, der ernährungsmäßig nicht
 460 behoben werden kann und entweder durch Maldigestions- und Malabsorptionszustände (Verdauungs-
 461 und Verwertungsstörungen) oder durch Fehl- und Mangelernährung (z. B. bei einer vollständigen
 462 parenteralen Ernährung) verursacht ist. Als Selen-haltiger Wirkstoff ist in diesen Fertigarzneimitteln

¹⁶ Datenbank "AMIce-Öffentlicher Teil". Modul „Arzneimittel“. , abgerufen 20. Mai 2021.

463 ausschließlich Natriumselenit-Pentahydrat (Natriumselenit x 5 H₂O) in Einzeldosierungen von bis zu
464 999 µg (entsprechend 300 µg Selen) enthalten. Die üblichen Tagesdosierungen liegen zwischen
465 50 µg und 316 µg Selen.

466 Gemäß § 43 Arzneimittelgesetz (AMG)¹⁷ unterliegen arzneiliche Zubereitungen mit Selen der
467 Apothekenpflicht, da sie nicht gem. §§ 44 und 45 AMG¹⁷ in Verbindung mit der Verordnung über
468 apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel¹⁸ von der Apothekenpflicht befreit sind. Ab einer
469 Tagesdosierung von 70 µg Selen/Tag sind Fertigarzneimittel zur inneren Anwendung nicht von der
470 Verschreibungspflicht gemäß § 1 der Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln in
471 Verbindung mit der dazugehörigen Anlage 1 dieser Verordnung ausgenommen.¹⁹ Nach § 48 Absatz 2
472 Nr. 2a des AMG¹⁷ ist das zuständige Bundesministerium ermächtigt, Stoffe, Zubereitungen aus
473 Stoffen oder Gegenstände zu bestimmen, die die Gesundheit des Menschen, des Anwenders oder die
474 Umwelt auch bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch unmittelbar oder mittelbar gefährden können,
475 wenn sie ohne ärztliche, zahnärztliche oder tierärztliche Überwachung angewendet werden. Auch
476 wenn die Apotheken- bzw. Verschreibungspflicht kein alleiniges Kriterium für die Abgrenzung von
477 Lebensmitteln zu Arzneimitteln ist, kommt zumindest zum Ausdruck, dass entsprechende Selen-
478 haltige Produkte auch aufgrund möglicher Risiken und aufgrund der zugrundeliegenden Krankheit
479 einer Beratung durch den Arzt oder Apotheker bedürfen.

480 2.6.1 Monographien

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

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

488 In der Monographie werden als Anwendungsgebiete genannt:

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

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

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

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

496 In der Monographie werden als Anwendungsgebiete genannt:

497 „Anwendungsgebiete als Aufbereitungsergebnis: Keine“

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

¹⁷ Arzneimittelgesetz (AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Art. 18 G vom 20.11.2019 (BGBl. I S. 1626).

¹⁸ Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel vom 24. November 1988 (BGBl. I S. 2150; mehrfach geändert).

¹⁹ Arzneimittelverschreibungsverordnung vom 21. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3632; mehrfach geändert).

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

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

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

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

511 2.7 Risiken und Risikogruppen für einen möglichen Selen-Mangel

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

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

526 Als Risikogruppen, bei denen ein Selenmangel auftreten kann, gelten folgende Personengruppen [31,
527 32]:

- 528 • Gruppen mit dem Risiko eines nutritiven Selenmangels
 - 529 - z. B. bei extrem einseitiger Ernährung, parenteral ernährte Patienten, Dialysepatienten,
530 Patienten mit Bulimie oder Anorexia nervosa.
- 531 • Gruppen mit dem Risiko eines Selenmangels aufgrund von Verlusten
 - 532 - Verluste über den Stuhl (z. B. Maldigestion, Malabsorption)
533 - Verluste über den Urin (z. B. bei Nierenschäden)
- 534 - Durch Blutverlust (z. B. starke hämorrhoidale Blutungen).

535 2.8 Gefährdungspotential durch Interaktionen mit anderen Stoffen

536 Folgende Interaktionen zwischen Selenverbindungen (aus Selen-Supplementen) und Arzneimitteln
537 sind bekannt (ohne Anspruch auf Vollständigkeit):

- 538 • Cis-Platin: Cis-Platin kann die Selen-Gehalte in Haaren und im Serum verringern, es liegen
539 umgekehrt erste Hinweise vor, dass eine Selen-Supplementierung die Toxizität von Cis-Platin
540 verringert²⁰
- 541 • Vitamin C verringert unter bestimmten Umständen die Aufnahme von Selenit (Bildung von
542 elementarem Selen) [33]
- 543 • Selenmangel erhöht die Toxizität von Paraquat und Nitrofurantoin und verringert die Toxizität
544 von Paracetamol, Aflatoxin B1 und Iodoipamid [33]
- 545 • Schwermetalle wie Zink und Chrom können die Selenresorption stören [34].

546 2.9 Risikobewertung

547 Ausführliche Stellungnahmen wurden von der EFSA zu einzelnen Selen-Verbindungen bzw. zu
548 Selenhefe erstellt, wie in Tabelle 8 zusammengefasst ist. Zu berücksichtigen ist dabei, dass die
549 Bewertungen zu unterschiedlichen Fragestellungen erarbeitet wurden, die Ergebnisse also nicht direkt
550 miteinander vergleichbar sind.

551 **Tabelle 8: Stellungnahmen zur Risikobewertung von Selenverbindungen in Lebensmitteln, einschließlich**
552 **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 [35]	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 [36]	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>Neuartiges 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 das eine Überprüfung des UL durchgeführt werden sollte

553

554

²⁰ National Institutes of Health (NIH). Selenium. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/>, abgerufen am 20.01.2021.

555 3 Ergebnis und Diskussion

556 3.1 Einstufung als Arzneimittel

557 Selen-haltige Fertigarzneimittel weisen übliche Tagesdosierungen zwischen 50 µg und 316 µg Selen
558 aus. Auch hoch dosierte NEM sind auf dem Markt; die Selen-Gehalte liegen bei der überwiegenden
559 Anzahl der Monopräparate zwischen 50 und 200 µg/Tag. Daher stellt sich die Frage nach der
560 Abgrenzung von Selen-Präparaten als Lebensmittel oder Arzneimittel.

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

562 Unter den Begriff des Präsentationsarzneimittels fallen Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die zur
563 Anwendung im oder am menschlichen Körper und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder
564 Linderung oder zur Verhütung menschlicher Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt
565 sind (§ 2 Abs. 1 Nr. 1 AMG). Ein Erzeugnis erfüllt diese Merkmale, wenn es entweder ausdrücklich als
566 Mittel mit Eigenschaften zur Heilung, Linderung oder Verhütung menschlicher Krankheiten bezeichnet
567 oder empfohlen wird oder wenn sonst bei einem durchschnittlich informierten Verbraucher auch nur
568 schlüssig, aber mit Gewissheit der Eindruck entsteht, dass das Produkt in Anbetracht seiner
569 Aufmachung die betreffenden Eigenschaften haben müsse.²¹ Maßgeblich ist dabei das Gesamtbild
570 des jeweiligen Erzeugnisses bzw. die Umstände des Einzelfalls.²²

571 Unter dem Begriff des Funktionsarzneimittels fallen Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die im oder
572 am menschlichen Körper angewendet oder einem Menschen verabreicht werden können, um die
573 physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische
574 Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen (§ 2 Abs. 1 Nr. 2a AMG). Ein Produkt
575 kann nur als Funktionsarzneimittel angesehen werden, wenn es aufgrund seiner Zusammensetzung
576 und bei bestimmungsgemäßem Gebrauch physiologische Funktionen des Menschen in signifikanter
577 Weise wiederherstellen, korrigieren oder beeinflussen kann.²³ Allerdings ist eine physiologische
578 Wirkung nicht für Arzneimittel spezifisch, sondern gehört auch zu den verwendeten Kriterien für die
579 Definition eines NEM.²⁴ Keine Arzneimittel sind deshalb Produkte, die zwar auf den menschlichen
580 Körper einwirken, aber keine nennenswerten physiologischen Auswirkungen haben und seine
581 Funktionsbedingungen somit nicht wirklich beeinflussen.²⁵ Die Wiederherstellung der physiologischen
582 Funktionen setzt voraus, dass die normalen Lebensvorgänge nicht mehr ordnungsgemäß ablaufen.
583 Auch von einer Korrektur kann nur bei einer Abweichung vom normgemäßen – normalen –
584 Funktionieren des Organismus die Rede sein. Da die Beeinflussung der physiologischen Funktionen
585 diesen beiden Vorgängen ergänzend hinzugefügt und damit gleichgestellt wird, muss auch sie zu
586 einer Veränderung führen, die außerhalb der normalen im menschlichen Körper ablaufenden
587 Lebensvorgänge liegt.²⁶ Keine nennenswerten Auswirkungen auf den Stoffwechsel hat ein Erzeugnis,
588 dessen Auswirkungen auf die physiologischen Funktionen nicht über die Wirkungen hinausgehen, die
589 ein in angemessener Menge verzehrtes Lebensmittel auf diese Funktionen haben kann.²⁷

590

²¹ BVerwG Urteil vom 20.11.2014, Az. 3 C 25.13, unter Verweis auf die ständige Rechtsprechung, des BVwG. 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.

²² Ausführlich hierzu: Meyer, Präsentationsarzneimittel, ZLR 2020, 304.

²³ EuGH, GRUR 2012, 1167, Rn. 35 – Chemische Fabrik Kreussler, m. w. N.; BGH GRUR 2015, 811, Rn. 11 – Mundspüllösung II; BGH PharmR 2016, 82, Rn. 12 – Chlorhexidin.

²⁴ EuGH, Urteil vom 15.11.2007, Az. C-319/05 – „Knoblauchkapseln“.

²⁵ EuGH, Urteil vom 30.4.2009, Az. C-27/08, Rn. 21 – „BIOS Naturprodukte“.

²⁶ BVerwG Urteil vom 25.7.2007, Az. 3 C 23.06, Rn. 20 – „Lactobact omni FOS“.

²⁷ EuGH, Urteil vom 15.11.2007, Az. C-319/05, Rn.68 – „Knoblauchkapseln“.

591 Nach einem Urteil des Bundesverwaltungsgerichtes aus dem Jahr 2007 haben die Monographien der
592 Kommissionen des damaligen BGA auch heute noch Bestand und werden als belastbare
593 wissenschaftliche Belege für eine pharmakologische Wirkung angesehen.²⁸ Das
594 Bundesverwaltungsgericht stellte daher in einem Urteil für ein hochdosiertes Vitamin E-Präparat fest,
595 dass ab der in der BGA-Aufbereitungsmonographie genannten Dosierung ein Funktionsarzneimittel
596 vorliegen würde.²⁹

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

602 Die durchschnittliche tägliche Zufuhrmenge von Selen beträgt bei deutschen Verbrauchern 30–50 µg
603 [19].

604 Durch den Verzehr von Lebensmitteln können allerdings ohne weiteres auch größere Selen-Mengen
605 aufgenommen werden. Die nachfolgende Auflistung enthält eine Zusammenstellung Selen-haltiger
606 Lebensmittel, deren Verzehr über einen Tag betrachtet denkbar ist:

- 607 - 100 g Thunfisch (82 µg Selen/100 g) und 100 g Paranüsse (103 µg/100 g),
608 Gesamtmenge: 185 µg
- 609 - 100 g Thunfisch (82 µg Selen/100 g), 100 g Paranüsse (103 µg/100 g) und 300 g
610 Kalbsleber (22 µg/100 g), Gesamtmenge: 251 µg.

611

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

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

622

623 3.2 Einstufung als Lebensmittel: Anforderungen an die Lebensmittelsicherheit

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

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

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

632 Die EFSA hat für mehrere Selenquellen die Sicherheit bewertet und dabei keine Sicherheitsbedenken
633 gegen die Aufnahme von Selen in einer Menge von 50 µg/Tag über NEM geäußert [7, 26, 35, 36]. Die
634 EFSA äußerte jedoch, dass die Studienlage keine Hinweise auf protektive Wirkungen bei einer
635 Supplementierung mit Selen in Mengen von bzw. über 100 µg/Tag liefern würde und dass weitere
636 Untersuchungen zum Zusammenhang von Einnahme von Selen bzw. dem Selenstatus und
637 gesundheitlichen Auswirkungen notwendig seien [2]. Es ist des Weiteren zu berücksichtigen, dass
638 auch für die Anreicherung von Lebensmitteln Bestrebungen bestehen, Selen zuzusetzen. Dies muss
639 bei entsprechenden Überlegungen zur Gesamtaufnahme von Selen mit einbezogen werden.

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

647 Unter toxikologischen Gesichtspunkten ist daher zu fordern, dass die Gesamtsumme der nutritiven
648 Selen-Aufnahme, also der Summe aus der Selen-Aufnahme aus der Nahrung, aus NEM, aus
649 neuartigen Lebensmitteln sowie aus eventuell angereicherten Lebensmitteln unterhalb des UL von
650 300 µg/Tag (EFSA, gültig für Erwachsene) liegen sollte.

651 Die Frage, welche Mengen an Selen NEM ohne Bedenken zugesetzt werden können, ist Gegenstand
652 verschiedener Berechnungen einzelner Mitgliedsstaaten der EU. Die Berechnungen stützen sich
653 dabei üblicherweise auf den UL als gesundheitsbasierten Richtwert und berücksichtigen zudem die
654 Aufnahme über die allgemeine Ernährung. Die Differenz aus diesen Werten stellt die Menge dar, die
655 für Lebensmittel (angereicherte Lebensmittel und/oder NEM) noch zugesetzt werden kann, ohne dass
656 sich dadurch eine Überschreitung des UL und somit toxikologische Bedenken ergeben. Die einzelnen
657 Festlegungen unterscheiden sich zum Teil, da beispielsweise für die Ableitung unterschiedliche
658 Verzehrdaten herangezogen wurden (vgl. Tabelle 1 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden
659 werden.**).

660

661 **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

662

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

- 668 - Option 1: Unter der Annahme eines bezüglich angereicherter Lebensmittel „gesättigten“
 669 Marktes (30 % der Tagesenergiezufuhr in Form von angereicherten Lebensmitteln) wird eine
 670 Höchstmenge von 10 μg /100 Gramm (g) bei gleichzeitiger Beschränkung der Anreicherung
 671 auf feste Lebensmittel empfohlen.
- 672 - Option 2: Unter der Annahme, dass auch zukünftig nur ein Teil der anreicherbaren
 673 Lebensmittel tatsächlich mit Selen angereichert wird (15 % der Energiezufuhr in Form von
 674 angereicherten Lebensmitteln), wären höhere Höchstmengen für den Zusatz von Selen
 675 möglich: 22 μg /100 g für feste Lebensmittel und 6 μg /100 Milliliter (ml) für Getränke.

676 Dieser Höchstmengenvorschlag für NEM und angereicherte Lebensmittel hat zum Ziel, dass die
 677 tägliche Gesamtaufnahme an Selen, die sich durch NEM und angereicherte Lebensmittel, aber
 678 ebenso durch die übrige Nahrung ergibt, den UL nicht überschreitet [37].

679

³⁰ Verordnung des EDI über Nahrungsergänzungsmittel <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2017/155/de>, abgerufen am 22.07.2021.

³¹ Compléments alimentaires - Les nutriments autorisés, <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-nutriments-autorises>, abgerufen am 22.07.2021.

³² Royal Decree of 3 March 1992, <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/tris/en/search/?trisaction=search.detail&year=2016&num=615>, abgerufen am 22.07.2021.

680 4 Empfehlung

681 Eine Vielzahl von Selen-haltigen Erzeugnissen werden mit unterschiedlicher Dosierung, Aufmachung
682 und Zusammensetzung als NEM in den Handel gebracht. Die Selen-Gehalte dieser Produkte bzw. die
683 sich aus den Verzehrempfehlungen ergebenden Tagesdosierungen liegen teils in einem Bereich, der
684 für zugelassene Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Selen beschrieben ist.

685 Die Schätzwerte für eine angemessene Selenzufuhr wurden von der D-A-CH für Erwachsene mit
686 60 µg/Tag (Frauen) bzw. 70 µg/Tag (Männer) ermittelt, die EFSA hat einen Schätzwert für eine
687 angemessene Zufuhrmenge von 70 µg/Tag (Männer und Frauen) abgeleitet. Geht man von einer sehr
688 geringen Selenzufuhr (5. Perzentile, siehe Tabelle 3, Tabelle 4 und Tabelle 5 sowie [1]) aus, so kann
689 bei einer Tagesdosis von bis zu 50 µg Selen in NEM von einer ernährungsspezifischen bzw. einer
690 physiologischen Wirkung ausgegangen werden, die für eine Aufrechterhaltung einer adäquaten
691 Selenversorgung ausreichend ist.

692 Unter Sicherheitsaspekten kommt bei hochdosierten Selen-haltigen NEM eine Beurteilung als nicht
693 sicheres Lebensmittel gemäß Art. 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002³³ in Betracht, wenn unter
694 Berücksichtigung der Selen-Aufnahme durch Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs der von der
695 EFSA abgeleitete UL von 300 µg/Tag und damit der toxikologisch relevante Bereich erreicht werden
696 kann.

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

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

712 LBMZ müssen gemäß der Verordnung (EU) Nr. 609/2013^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} den besonderen
713 Ernährungserfordernissen entsprechen, für die sie bestimmt sind. Die Formulierung dieser
714 Erzeugnisse muss gemäß der Delegierten Verordnung (EU) 2016/128⁴ auf vernünftigen
715 medizinischen und diätetischen Grundsätzen beruhen und muss in dem Sinne wirksam sein, dass sie
716 den besonderen Ernährungsanforderungen der Personen, für die sie bestimmt sind, entspricht.

³³ Verordnung (EG) Nr. 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates 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), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/1243 vom 20.06.2019 (ABl. L198 S. 241) geändert worden ist.

717 **5 Referenzen**

- 718 [1] European Food Safety Authority (2014). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for
719 selenium. *EFSA Journal* 12 (10):3846.
- 720 [2] Rayman, M. P. (2012). Selenium and human health. *The Lancet* 379 (9822):1256–1268.
- 721 [3] Kieliszek, M. and Błażej, S. (2013). Selenium: Significance, and outlook for
722 supplementation. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 29 (5):713–718.
- 723 [4] Navarro-Alarcon, M. and Cabrera-Vique, C. (2008). Selenium in food and the human body: a
724 review. *The Science of the total environment* 400 (1-3):115–141.
- 725 [5] Scientific Committee on Food (2000). Opinion of the Scientific Committee on Food on the
726 Tolerable Upper Intake Level of Selenium. Dokument SCF/CS/NUT/UPPLEV/25:1–18.
- 727 [6] Stoffaneller, R. and Morse, N. L. (2015). A review of dietary selenium intake and selenium
728 status in Europe and the Middle East. *Nutrients* 7 (3):1494–1537.
- 729 [7] Hahn, A., Ströhle, A., Wolters, M., Behrendt, I., and Heinen, D. (2016). Ernährung.
730 Physiologische Grundlagen, Prävention, Therapie.
- 731 [8] Bundesinstitut für Risikobewertung (2004). Selenverbindungen in Nahrungsergänzungsmitteln
732 - Stellungnahme Nr. 015/2005 (15).
- 733 [9] B'Hymer, C. and Caruso, J. A. (2000). Evaluation of yeast-based selenium food supplements
734 using high-performance liquid chromatography and inductively coupled plasma mass
735 spectrometry. *J. Anal. At. Spectrom.* 15 (12):1531–1539.
- 736 [10] European Food Safety Authority (2008). Selenium-enriched yeast as source for selenium
737 added for nutritional purposes in foods for particular nutritional uses and foods (including food
738 supplements) for the general population - Scientific Opinion of the Panel on Food Additives,
739 Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food. *EFSA Journal* 6 (7).
- 740 [11] EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (2020). Safety of selenium-
741 enriched biomass of *Yarrowia lipolytica* as a novel food pursuant to Regulation (EU)
742 2015/2283. *EFSA Journal* 18 (1).
- 743 [12] Souci, S. W., Fachmann, W., Kraut, H., and Andersen, G., Eds. (2016). *Food composition and*
744 *nutrition tables. Die Zusammensetzung der Lebensmittel, Nährwert-Tabellen.* MedPharm
745 Scientific Publishers, Stuttgart.
- 746 [13] Bratakos, M. S., Zafirpopoulos, T. F., Siskos, P. A., and Ioannou, P. V. (1988). Selenium
747 losses on cooking Greek foods. *International Journal of Food Science & Technology* 23
748 (6):585–590.
- 749 [14] Barceloux, D. G. (1999). Selenium. *Journal of toxicology. Clinical toxicology* 37 (2).
- 750 [15] IOM (2000). Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. A
751 report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on
752 Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference
753 Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference
754 Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine.
- 755 [16] WHO/FAO (2001). Selenium. In: Human Vitamin and Mineral Requirements. *Food and*
756 *Nutrition Division:235–255.*

- 757 [17] Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, and
758 Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (2020). D-A-CH-Referenzwerte für die
759 Nährstoffzufuhr. 2. Auflage, 6. aktualisierte Ausgabe.
- 760 [18] Kipp, A. P., Strohm, D., Brigelius-Flohé, R., Schomburg, L., Bechthold, A., Leschik-Bonnet, E.,
761 and Heseke, H. (2015). Revised reference values for selenium intake. *Journal of trace
762 elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements
763 (GMS)* 32:195–199.
- 764 [19] Oster, O. and Prellwitz, W. (1989). The daily dietary selenium intake of West German adults.
765 *Biological trace element research* 20 (1-2):1–14.
- 766 [20] Drobner C, Anke M, and Thomas G (1996). Selenversorgung und Selenbilanz Erwachsener in
767 Deutschland. In: Anke M, Arnhold W et al., (Hrsg.), *Mengen- und Spurenelemente*. 16.
768 *Arbeitstagung, 6. Und 7. Dezember:627–634*.
- 769 [21] Heseke H, Oepping A, and Vohmann C. Verzehrsstudie zur Ermittlung der
770 Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern für die Abschätzung eines akuten
771 Toxizitätsrisikos durch Rückstände von Pflanzenschutzmitteln (VELS). Forschungsbericht.
772 Universität Paderborn 2003.
- 773 [22] Mensink, G. B. M., Bauch, A., Vohmann, C., Stahl, A., Six, J., Kohler, S., Fischer, J., and
774 Heseke, H. (2007). EsKiMo - Das Ernährungsmodul im Kinder- und
775 Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung,
776 Gesundheitsschutz* 50 (5-6):902–908.
- 777 [23] Kübler W, Anders HJ, and Heeschen W (1995). VERA-Schriftenreihe. Band V: Versorgung
778 Erwachsener mit Mineralstoffen und Spurenelementen in der Bundesrepublik Deutschland.
779 *Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen*.
- 780 [24] European Food Safety Authority (2006). Tolerable upper intake levels for vitamins and
781 minerals. *EFSA Journal*.
- 782 [25] Expert Group on Vitamins and Minerals (2003). Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals.
- 783 [26] European Food Safety Authority (2009). L-selenomethionine as a source of selenium added
784 for nutritional purposes to food supplements. *EFSA Journal* 7 (7):1082.
- 785 [27] Kommission B5 (1992). Aufbereitungsmonographie Natriumselen. *Bundesanzeiger* (Nr. 143)
786 (Aug. 1992).
- 787 [28] Kommission B5 (1992). Aufbereitungsmonographie Selenhefe. *Bundesanzeiger* (Nr. 39) (Aug.
788 1992).
- 789 [29] Kommission B5 (1992). Aufbereitungsmonographie Selen. *Bundesanzeiger* (Nr. 143) (Aug.
790 1992).
- 791 [30] Huang, Z., Rose, A. H., and Hoffmann, P. R. (2012). The role of selenium in inflammation and
792 immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox
793 signaling* 16 (7):705–743.
- 794 [31] Umweltbundesamt (2002). Selen und Human-Biomonitoring. *Bundesgesundheitsbl
795 Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* (45):190–195.
- 796 [32] Simonova, A. and Pfannhauser, W. (2008). Selen - Vorkommen, Wirkung und Versorgung. *Die
797 Ernährung = Nutrition* 32 (9):364–378.
- 798 [33] Expert Group on Vitamins and Minerals (1999). Dokument EVM/99/17/P:1–53.

- 799 [34] Gröber, U. (2002). Selen. In: Orthomolekulare Medizin. Ein Leitfaden für Apotheker und Ärzte ;
800 mit 75 Tabellen:126–131.
- 801 [35] European Food Safety Authority (2009). Selenious acid as a source of selenium added for
802 nutritional purposes to food supplements. *EFSA Journal* 7 (4).
- 803 [36] European Food Safety Authority (2009). Se-methyl-L-selenocysteine added as a source of
804 selenium for nutritional purposes to food supplements. *EFSA Journal* 7 (5):1067.
- 805 [37] Bundesinstitut für Risikobewertung (2021). Aktualisierte Höchstmengenvorschläge für
806 Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln.
807 Stellungnahme Nr. 009/2021.
808

FAKULTÄT FÜR
LEBENSWEISSENSCHAFTEN
UND NUTRITION