

## Synopsis

Name des Sponsors/der Firma: Cefak KG	Individuelle Studientabelle bezieht sich auf den Aktenteil	(Nur für die nationale Behörde)
Name des Fertigarzneimittels: Cefasel® 100 µg		
Name der wirksamen Bestandteile: Natriumselenit bzw. Selen	Band:  Seite:	
<b>Titel der Studie:</b> Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer 6-monatigen oralen Selen-Behandlung bei autoimmuner Thyreoiditis: prospektiver, kontrollierter Parallelvergleich von Cefasel® versus Placebo - doppelblinde, randomisierte, klinische Multizenterstudie der Phase II mit vier Behandlungsgruppen –		
<b>Prüfplan-Code: SESCHI.26371</b> Der Prüfplan (endgültige Fassung vom 06.05.2008) wurde durch 6 Amendments modifiziert (Amendment NS1 vom 17.04.2008, Amendment NS2 vom 18.11.2008, Amendment NS3 vom 06.10.2009, Amendment NS4 vom 01.06.2010, Amendment NS5 vom 27.04.2011, Amendment S6 vom 07.10.2011). Amendments NS1 und NS2 traten vor Beginn des klinischen Teils der Studie in Kraft, d.h. vor erster Visite des ersten Patienten (13.01.2009). Diese Synopsis basiert auf der endgültigen Fassung des Prüfplans vom 06.05.2008 und berücksichtigt die nachträglichen Änderungen durch die 6 Amendments.		
<b>Leiter der klinischen Prüfung (gemäß § 40 AMG):</b> Priv.-Doz. Dr. med. Joachim Feldkamp (Bielefeld)		
<b>Prüfärzte:</b> Fachärzte für Innere Medizin und Fachärzte für Nuklearmedizin  Nachfolgend genannte Prüfärzte haben Ihr Einverständnis zur Veröffentlichung erteilt: Klinikum Bielefeld Mitte, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Endokrinologie, Diabetologie, Pneumologie, Infektiologie, Priv.-Doz. Dr. med. Joachim Feldkamp, 33604 Bielefeld Praxisgemeinschaft an der Kaisereiche, Priv.-Doz. Dr. med. Reinhard Finke, 12159 Berlin Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Innenstadt, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Prof. Dr. med. Roland Gärtner, 80336 München Endokrinologikum Dresden, Dr. med. Birgit Gerbert, 01069 Dresden Praxis Dr. med. Dirk Glatzel, Dr. med. Dirk Glatzel, 30163 Hannover Endokrinologie und Diabetologie im Zentrum - Fachpraxis, Prof. Dr. med. Martin Grußendorf, 70178 Stuttgart Diabetes Zentrum Bad Mergentheim, Praxisgemeinschaft, Dr. med. Eva Haak, 97980 Bad Mergentheim Praxis Dr. med. Detlev Hollatz, Dr. med. Detlev Hollatz, 91365 Weilersbach Radiologisch-Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis Celle im AKH Celle, Priv.-Doz. Dr. med. Velimir Ivancevic, 29223 Celle Johannes Gutenberg-Universität Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Prof. Dr. med. George Kahaly, 55131 Mainz Praxis Dr. med. Astrid Laue-Savic, Dr. med. Astrid Laue-Savic, 37431 Bad Lauterberg Endokrinologikum Frankfurt am Main, Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Mann, 60596 Frankfurt am Main Praxis für Endokrinologie, Priv.-Doz. Dr. med. Beate Quadbeck, 40212 Düsseldorf Dialysepraxis Herne, Priv.-Doz. Dr. med. Walter Reinhardt, 44623 Herne Universitätsklinikum Düsseldorf der Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Prof. Dr. med. Matthias Schott, 40225 Düsseldorf Praxis Dr. med. Bärbel Seidlitz, Dr. med. Bärbel Seidlitz, 13507 Berlin Praxis Dr. med. Andreas Weigel, Dr. med. Andreas Weigel, 86150 Augsburg		
<b>Studienzentren:</b> 17 aktive Zentren (Praxen und Klinikambulanzen) in der Bundesrepublik Deutschland (von 24 eingereichten Zentren wurden 20 initiiert; 3 davon blieben inaktiv).		
<b>Publikation (Literaturangabe):</b> Keine.		

<b>Studiendauer:</b>	etwa 39 Monate	<b>Entwicklungsphase:</b> II
Einschluss erster Patient:	13.01.2009 (erste Visite des ersten Patienten)	
Abschluss letzter Patient:	18.04.2012 (letzte Visite des letzten Patienten)	
Vorzeitige Beendigung der Studie: nicht zutreffend		
<b>Studienziele:</b>		
Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit und Verträglichkeit (mindestens) einer Dosis von Natriumselenit (Cefasel®) bei Patienten mit autoimmuner Thyreoiditis im Vergleich zu Placebo.		
Primäres Studienziel:		
Ermittlung der optimalen Dosis mit der besten Wirksamkeit einer 6-monatigen oralen Behandlung mit 100 µg, 200 µg und 300 µg Selen pro Tag auf den Autoimmunprozess und die Schilddrüsenfunktion von Patienten mit autoimmuner Thyreoiditis im Vergleich zu Placebo.		
Sekundäres Studienziel:		
Untersuchung der Verträglichkeit einer 6-monatigen oralen Behandlung mit 100 µg, 200 µg und 300 µg Selen pro Tag im Vergleich zu Placebo.		
<b>Methodik:</b>		
Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Dosisfindungsstudie der klinischen Phase II.		
Insgesamt wurden 200 ambulante Patienten beiderlei Geschlechts mit einer gesicherten autoimmunen Thyreoiditis in die Prüfung eingeschlossen und randomisiert, um unter Berücksichtigung der Anzahl „nicht-auswertbarer“ Patienten für das FAS-Kollektiv (geschätzt: 10%) eine auswertbare Anzahl von 45 Patienten je Behandlungsgruppe (insgesamt 180 Patienten) zu haben. Die Auswahl geeigneter Patienten erfolgte durch den Prüfer in den einzelnen Prüfstellen nach Diagnosestellung und Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien bei Visite 1 (Screening) und Visite 2 (Randomisierung/Therapiebeginn). Basis hierfür waren die Laborbefunde (TPO-AK, TSH und fT4) und die durchgeführten Untersuchungen (Tastbefund und Sonographie der Schilddrüse) sowie die Befragung des Patienten zu aktuellen Beschwerden, Vor- und Begleiterkrankungen, vorheriger und aktueller Therapie bei Visite 1 (Baseline).		
Die Prüfung beinhaltete vier Arztvisiten: Visite 1 (Screening, 7-3 Tage vor Therapiebeginn), Visite 2 (Randomisierung und Therapiebeginn, Tag 0), Visite 3 (Kontrolluntersuchung 3 Monate (± 1 Woche) nach Visite 2) und Visite 4 (Kontroll-/Abschlussuntersuchung 6 Monate (± 1 Woche) nach Visite 2).		
Die geplante Prüfungsdauer (Visite 1 - Visite 4) betrug 6 Monate und 1 Woche, die Therapiedauer (Visite 2 - Visite 4) betrug 6 Monate.		
Die teilnehmenden Patienten erhielten je nach Randomisierung eine kontinuierliche orale Therapie entweder mit Cefasel® 100 µg Tabletten (Verum) in den Tagesdosierungen 100 µg, 200 µg, 300 µg Selen (Behandlungsgruppe 1, 2, 3) oder mit Placebo (Behandlungsgruppe 4) und nahmen von Tag 0 (Tag der Visite 2) an für die Dauer von 6 Monaten täglich 3 verblindet abgepackte Tabletten (Verum und/oder Placebo) bis zum Tag der Abschlussvisite ein.		
Patienten, die auf Grund einer Schilddrüsenunterfunktion aus der Studie ausschieden, wurden vom behandelnden Arzt mit Thyroxin substituiert.		
Die Beurteilung der Wirksamkeit der Studienbehandlung erfolgte auf der Grundlage der Veränderung des Palpations- und Sonographiebefundes der Schilddrüse, der Blutparameter (TPO-AK, TSH, Schilddrüsenhormone fT3 und fT4, Selen), der Urinparameter (Jod) und der Lebensqualität (Fragebogen SF-36) zwischen Visite 1 und Visite 4 (bzw. einem eventuellen vorzeitigen Behandlungsende).		
Die Bewertung der Verträglichkeit der Studientherapie erfolgte anhand der zwischen Visite 1 und Visite 4 dokumentierten unerwünschter Ereignisse (UE) und der Veränderungen des körperlichen Untersuchungsbefunds, der Vitalparameter, des Körpergewichts und der Sicherheits-Laborparameter (Hämatologie, klinische Chemie) im Vergleich zum Ausgangsbefund bei Visite 1.		

**Anzahl der Patienten (N):**

geplant: N=200;

rekrutiert: N=309;

randomisiert: N=200;

ausgewertet für die Verträglichkeit: N=197,

ausgewertet für die Wirksamkeit: N=195 im FAS-Kollektiv, N=152 im PP-Kollektiv (siehe Tabelle)

Behandlungsgruppe	Randomisiert [N]	Ausgewertet		
		VERTRÄGLICHKEIT SES [N]	WIRKSAMKEIT	
			FAS [N]	PP [N]
100 µg Selen	50	49	48	42
200 µg Selen	53	52	51	36
300 µg Selen	47	47	47	36
Placebo	50	49	49	38
<b>Gesamt</b>	<b>200</b>	<b>197</b>	<b>195</b>	<b>152</b>

N = Patientenzahl; SES = Safety Evaluation Set; FAS = Full Analysis Set; PP = Per Protocol Set

**Einschlussdiagnose:**

 Autoimmune Thyreoiditis<sup>1</sup> [Diagnoseschlüssel: E06.3 nach ICD-10-GM, Version 2007]

**Haupteinschlusskriterien:**

1. Mündige, ambulante Patienten zwischen 18 und 80 Jahren
2. Schriftliches Einverständnis der Patienten zur Prüfungsteilnahme und Weitergabe ihrer pseudonymisierten Daten im Rahmen der Dokumentations- und Mitteilungspflichten
3. TPO-AK-Titer mindestens das 10-fache des Referenzbereichs der jeweiligen Methode oder mindestens das 5-fache des Referenzbereichs und positiver Sonographiebefund (diffuse Echoarmut des Gewebes)
4. Basales TSH <4,5 µE/ml, fT4 im Referenzbereich

**Geprüftes Medikament:**

Cefasel® 100 µg Tablette

 Arzneilich wirksame Bestandteile: 1 Tablette enthält 0,333 mg Natriumselenit 5 H<sub>2</sub>O (entspricht 100 µg Selen)

Art der Anwendung: oral

Chargenbezeichnung: 82954

Verfallsdatum: 04/2013

**Vergleichstherapie:**

Placebo Tablette

Arzneilich wirksame Bestandteile: keine

Art der Anwendung: oral

Chargenbezeichnung: 82955

Verfallsdatum: 04/2013

<sup>1</sup> Synonym: Hashimoto Thyreoiditis

**Zuordnung zur Behandlungsgruppe (Randomisierung):**

Die Patienten wurden zufallsgesteuert (1:1:1:1) einer der vier Behandlungsgruppen (100 µg Selen, 200 µg Selen, 300 µg Selen oder Placebo) zugeordnet.

**Dosierung:**

Um den verblindeten Charakter der drei Dosierungen von Selen (100 µg, 200 µg, 300 µg) und Placebo im Studienverlauf zu gewährleisten, wurden Cefasel® 100 µg und Placebo Tabletten entsprechend miteinander kombiniert, so dass jeder Patient täglich 3 Tabletten einnahm, siehe Tabelle:

Prüfpräparat	Behandlungsgruppe			
	100 µg Selen [Tabletten pro Tag]	200 µg Selen [Tabletten pro Tag]	300 µg Selen [Tabletten pro Tag]	Placebo [Tabletten pro Tag]
Cefasel® 100 µg	1	2	3	0
Placebo	2	1	0	3
Gesamt	3	3	3	3

**Therapiedauer:**

6 Monate (± 1 Woche)

**Prüfkriterien:**
Wirksamkeit:

Primäres Zielkriterium:

TPO-AK Konzentration (Autoantikörper gegen thyreoidale Peroxidasen) als Zeichen der Entzündung/Ausprägung der Aktivität der Krankheit im Vergleich zwischen 100 µg, 200 µg und 300 µg Selen (Verum) und Placebo nach 6-monatiger Behandlung.

Sekundäre Zielkriterien:

Vergleich zwischen 100 µg, 200 µg und 300 µg Selen und Placebo nach 6 Monaten:

- Konzentration von TSH
- Konzentration von fT3
- Konzentration von fT4
- Sonographischer Befund der Schilddrüse
- Korrelation zwischen Selenspiegel im Vollblut, Jodurie (als Maß der Jodversorgung) und TPO-AK-, TSH-, fT3- und fT4-Konzentrationen im Serum
- Fragebogen SF-36 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Quality of Life)

Verträglichkeit:

- Unerwünschte Ereignisse
- Allgemeine körperliche Untersuchung, Vitalparameter, Körpergewicht
- Sicherheitslabor (Hämatologie, klinische Chemie)

**Statistische Methoden:**

Das primäre Auswertungskollektiv für das primäre Zielkriterium wie auch für alle anderen sekundären Zielkriterien war das Full Analysis Set (FAS). Die zusätzliche Auswertung der primären und sekundären Zielkriterien auf Basis des Per Protocol Set (PP) ist im Sinne einer Sensitivitätsprüfung zu bewerten.

Kontinuierliche Variablen wurden mittels N (=Anzahl der Beobachtungen), Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum deskriptiv dargestellt. Konfidenzintervalle der Differenz zwischen der jeweiligen Dosis- und der Placebogruppe wurden für die primären und ausgewählten sekundären Zielkriterien der Wirksamkeitsauswertung berechnet. Kategoriale Variablen wurden mit Häufigkeitstabellen (absolute und relative Häufigkeiten) dargestellt. Ferner wurden für die relativen Häufigkeiten die Differenzen zwischen der jeweiligen Dosis- und der Placebogruppe dargestellt.

Der Unterschied im TPO-AK Konzentrationswert nach 6-monatiger Behandlung zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA; Faktor Behandlung) getestet, die zudem die Einflüsse des TPO-AK Titers bei Screening als Kovariate und den Faktor Zentrum kontrolliert. Als Sensitivitätsauswertung des primären Zielkriteriums erfolgte eine Analyse vollständiger Behandlungsbeobachtungen (Completer-Analyse). Ferner wurde das primäre Zielkriterium für die Subgruppen TPO-AK Titer mindestens das 10-fache des Referenzbereichs und TPO-AK Titer mindestens das 5-fache, aber weniger als das 10-fache des Referenzbereichs und positiver Sonographiebefund (diffuse Echoarmut des Gewebes) ausgewertet.

Die Laborwerte der Schilddrüsenfunktion wurden analog zum primären Zielkriterium ausgewertet.

Für den paarweisen Vergleich jeweils der aktiven Behandlungsgruppen mit der Placebogruppe bezüglich der (ordinalskalierten) „Größe der Schilddrüse“ wurde der für Zentrumeffekte kontrollierte Wilcoxon Test (van-Elteren-Test) verwendet.

Der paarweise Vergleich jeweils einer der aktiven Behandlungsgruppen mit der Placebogruppe erfolgte für die „dichotomen Nebenzielkriterien der Schilddrüsenpalpation“ (Konsistenz, tastbare Knoten und Lymphknoten-vergrößerung) und das „Auftreten einer behandlungspflichtigen Hypothyreose“ unter Verwendung des für Zentrumseffekte kontrollierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.

Die Behandlungsdifferenzen bezüglich der Lebensqualität wurde mit einer ANCOVA getestet (Effekt: Behandlung), welche zudem die Einflüsse des jeweiligen Skalenwertes beim Screening (Visite 1) als Kovariate und den Faktor Zentrum kontrolliert. Zudem wurden die aus diesem Modell errechneten 95%-Konfidenzintervalle (95%KI) für den Behandlungseffekt bestimmt.

Ferner wurden die korrelativen Zusammenhänge zwischen Laborparametern der Schilddrüsenfunktion, Wirksamkeits- und Sicherheitskriterien untersucht. Diese Auswertungen erfolgten ausschließlich mit der FAS-Population. Die Zugehörigkeit zu den Behandlungsgruppen wurde hierbei nicht unmittelbar berücksichtigt, d.h. sie ging nicht als Prädiktorvariable in die statistischen Modelle ein. Für kontinuierliche Kriterien wurden Zusammenhänge mit Pearson-Korrelationen (Korrelationskoeffizienten und zugehörige, zweiseitige p-Werte) ausgewertet und als Korrelationsmatrizen dargestellt. Für ordinale und quasi-kontinuierliche Kriterien wurden Zusammenhänge mit Spearman-Korrelationen (Korrelationskoeffizienten und zugehörige, zweiseitige p-Werte) ausgewertet und als Korrelationsmatrizen dargestellt. Für dichotome Kriterien wurden die Zusammenhänge mit logistischen Regressionen ( $\beta$ -Koeffizienten und zugehörige, zweiseitige p-Werte) ausgewertet. Ferner erfolgte eine grafische Darstellung der beschriebenen Korrelationen mit Streu- bzw. Blasendiagrammen.

### **Zusammenfassung – Schlussfolgerungen:**

#### **Ergebnisse zur Wirksamkeit**

Der durchschnittliche Selen Spiegel der 195 euthyreoten Patienten mit AIT im FAS-Kollektiv betrug zu Beginn der klinischen Prüfung  $99,2 \pm 30,2 \mu\text{g/l}$  im Vollblut (Minimum 32,8; Maximum 186,0  $\mu\text{g/l}$ ). Aufgrund bisheriger Literaturdaten kann man bei diesem Ausgangs-Selenwert von einer für die Schilddrüsenfunktion aufgrund hierarchischer Expression der Selenoproteine eher moderat bis guten Selenversorgung ausgehen. Die Randomisierung zu den Behandlungsarmen erfolgte hinsichtlich des Selenbasiswertes nicht selektiv.

- Zu den Kontrollzeitpunkten Monat 3 und Monat 6 zeigte die Behandlung mit 100  $\mu\text{g}$ , 200  $\mu\text{g}$  und 300  $\mu\text{g}$  Selen im Vergleich zur Placebo-Gruppe statistisch signifikante Anhebungen der Selen Spiegel im Vollblut (Monat 6:  $p=0,0004$ ,  $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ ).
- Die tägliche Einnahme von Selen 100  $\mu\text{g}$ , 200  $\mu\text{g}$  und 300  $\mu\text{g}$  führte innerhalb von 3 Monaten zu einem Anstieg des mittleren Selen Spiegels in den Bereich  $>120 \mu\text{g/l}$ . Nach 6 Monaten lagen die mittleren Selen Spiegel in der 200  $\mu\text{g}$ -Gruppe und der 300  $\mu\text{g}$ -Gruppe geringfügig über den entsprechenden Mittelwerten von Visite 3. In der 100  $\mu\text{g}$ -Selen Gruppe war der Mittelwert wieder abgefallen (116,5  $\mu\text{g/l}$  bei Visite 4). Dies lässt vermuten, dass die Langzeitdosierung mit 100  $\mu\text{g}$  Selen pro Tag für den überwiegenden Teil der 48 Patienten dieser Gruppe nicht ausreichend war, um den Selen Spiegel langfristig im optimalen Bereich zu halten. Mit einer Tagesdosis von 200  $\mu\text{g}$  und 300  $\mu\text{g}$  wurden vergleichbare Selen Spiegel im Blut erreicht (125,2 bzw. 131,4  $\mu\text{g/l}$  bei Visite 4).
- Ein statistisch signifikanter Nachweis für die Reduktion von TPO-AK Serum-Werten bei Patienten mit AIT konnte in dieser 6-monatigen Placebo-kontrollierten klinischen Prüfung durch Selengabe entgegen den Erwartungen nicht gezeigt werden (primärer Endpunkt). Die 95%KI für die Differenzen der adjustierten Mittelwerte (LSmean-Werte) (Selen 100  $\mu\text{g}$ , 200  $\mu\text{g}$  und 300  $\mu\text{g}$  versus Placebo) schlossen die Null ein (ANCOVA, FAS und PP). Der durchschnittliche Basis-TPO-AK-Wert lag bei 671,1 IU/ml. Sechs Monate nach Beginn der Behandlung mit 100  $\mu\text{g}$  und 200  $\mu\text{g}$  Selen pro Tag war der TPO-AK Titer im Serum im Mittel um 68,2 IU/ml bzw. um 40,1 IU/ml gesunken im Vergleich zu einem Abfall des mittleren TPO-AK Titors von 76,2 IU/ml in der Placebogruppe. In der Selen 300  $\mu\text{g}$ -Gruppe kam es nach einem anfänglichen Absinken des TPO-AK-Spiegels in der zweiten Studienhälfte letztendlich zu einem statistisch nicht signifikanten Anstieg des TPO-AK Titors von 36,7 IU/ml. Die Standardabweichungen um die Mittelwerte des TPO-AK Titors waren in allen Behandlungsgruppen mit Werten zwischen 415,5 IU/ml bis 701,9 IU/ml während des Studienverlaufes sehr hoch.
- Von den 195 FAS-Patienten mit AIT (ohne begleitende Schilddrüsenhormonsubstitution) entwickelten 2 Patienten (1,0%) im Verlauf der 6-monatigen Selen Therapie eine behandlungspflichtige Hypothyreose (basales TSH  $>10 \mu\text{E/ml}$  und fT4 erniedrigt), ein Patient in der 100  $\mu\text{g}$ -Gruppe und ein Patient in der 300  $\mu\text{g}$ -Gruppe.
- Die Jodversorgung (basierend auf der Jodausscheidung im Urin) war bei der Mehrzahl der Patienten während des gesamten Studienverlaufes unzureichend. Sowohl zu Beginn der klinischen Prüfung als auch nach 6 Monaten Behandlungszeit betrug der mittlere Jodurie-Wert 7,7  $\mu\text{g}$  Jod pro 100 ml Urin. Die Medianwerte waren noch niedriger mit einem Jodurie-Wert zu Beginn von 6,0  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$  bzw. 5,6  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$  Urin nach 6 Monaten. Bezüglich der Behandlungsarme ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Der Einfluß dieser Jodunterversorgung auf den Studienverlauf ist unklar.



**Zusammenfassung – Schlussfolgerungen:**

**Ergebnisse zur Wirksamkeit (Fortsetzung)**

- Im Vergleich zu den Ausgangswerten konnte die Betrachtung weiterer Messgrößen wie TSH, fT3, fT4, Schilddrüsenvolumen, Echogenität, Homogenität und SF-36 im FAS- und PP-Kollektiv nach 6 Monaten Beobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ermitteln.

**Ergebnisse zur Verträglichkeit**

Unerwünschte Ereignisse (UE): Über die gesamte Studiendauer von ca. 3,3 Jahren (Januar 2009 bis April 2012) wurde für 90 (45,7%) von 197 Patienten des SES-Kollektivs mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) dokumentiert (maximale individuelle Selenexposition: 63,3 mg über einen Zeitraum von im Mittel 211 Tagen). Todesfälle sind nicht aufgetreten.

Die Verteilung der Häufigkeit der UE war in den Selengruppen und in der Placebogruppe gleich (45,2% vs. 46,9%). Auch das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) zeigte ähnliche relative Häufigkeiten der Selengruppen (SUE insgesamt, 5 (3,4%) von 148 Patienten: chirurgischer Eingriff, 4 von 148 Patienten; grippaler Infekt mit Pleuritis, 1 von 148 Patienten) im Vergleich mit der Placebogruppe (SUE insgesamt, 3 (6,1%) von 49 Patienten: chirurgischer Eingriff, 2 von 49 Patienten; Arthrose, Sprachstörung, und reduziertes Allgemeinbefinden bei 1 von 49 Patienten). Alle als schwerwiegend eingestuft unerwünschten Ereignisse (SUE) und die Mehrzahl der nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (UE) standen gemäß Prüfarzturteil in keinem kausalen Zusammenhang zur Prüfmedikation (Selen bzw. Placebo).

Laborparameter (Sicherheitslabor): Die Mittelwerte der untersuchten hämatologischen und klinisch-chemischen Laborparameter lagen bei allen Visiten im Referenzbereich der lokalen Labore.

Vitalparameter (Blutdruck, Puls), Körpergewicht: Mittlere Pulsfrequenz und mittlere systolische und diastolische Blutdruckwerte der vier Behandlungsgruppen sowie das mittlere Körpergewicht zeigten keine auffällige Veränderung im Studienverlauf.

**Schlussfolgerung**

Bei euthyreoten Patienten mit AIT (Hashimoto Thyreoiditis) ohne Schilddrüsenhormonsubstitution konnte durch eine Tagesdosis von 100 µg, 200 µg und 300 µg Selen als Natriumselenit eine statistisch signifikante Erhöhung der Selenpiegel im Vergleich zu Placebo erzielt werden. Im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied der TPO-Antikörper-Reduktion dieser Selendosierungen im Vergleich zu Placebo.

Die Behandlung mit Selen wurde von den Patienten gut vertragen und war im Vergleich zu Placebo mit keinem höheren Risiko von Nebenwirkungen oder Laborwertveränderungen verbunden. Eine dosisabhängige Häufung von UE unter Selentherapie wurde nicht beobachtet.

**Datum des Berichts:** 11.03.2013 (finale Version)