

## Faktenblatt: Zink

Oktober 2021

### Methode/ Substanz

Zink ist ein Spurenelement mit Bedeutung für die Genexpression und Zellproliferation. Wesentliche Prozesse des Immunsystems, wie die Funktion der NK-Zellen, sind unter anderem von Zink abhängig.

Veränderungen im Zinkstoffwechsel wurden bei Tumorpatienten wiederholt beschrieben. Ursache und Wirkung sind jedoch noch weitgehend unaufgeklärt. Ähnlich wie bei Diabetikern kommt es bei Krebspatienten zu einer vermehrten renalen Zinkausscheidung.

### Tumorprävention

In der prospektiven, bevölkerungsbasierten Rotterdam-Studie wurde unter anderem der Zusammenhang mit der Aufnahme verschiedener Mineralien (Calcium, Kupfer, Eisen, Magnesium, Selen und Zink) und dem Lungenkarzinomrisiko untersucht. Für Zink und Eisen zeigte sich ein reduziertes Risiko. Eine höhere Zinkaufnahme war assoziiert mit einem reduzierten Risiko um 42% (Muka, 2017).

Die Prostata ist ein Organ mit einer besonders hohen Konzentration von Zink. In einer epidemiologischen Studie konnte nachgewiesen werden, dass die hochdosierte Zinksupplementierung (100mg/ Tag) das Risiko für ein Prostatakarzinom signifikant erhöhte (Studienpopulation über 45.000 US-Amerikaner; relatives Risiko 2,29). Auch eine langjährige Supplementierung führte zu einer Zunahme des relativen Risikos (mehr als 10 Jahre, RR 2,37) (Leitzmann, 2003).

Eine Fallkontrollstudie zeigte, dass Männer, welche mehr als 10 Jahre Zink eingenommen hatten, ein zweifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms haben (Zhang, 2009).

Dagegen hat nach einer Metaanalyse Zink keinen Einfluss auf das Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms (Li, 2017).

Bei 40 neu diagnostizierte Prostatakrebspatienten, 22 Patienten mit BPH und 30 gesunden männlichen Probanden wurden in einer Studie aus Saudi-Arabien die Serumspiegel verschiedener Spurenelemente gemessen. Die Zink-Spiegel von Prostatakrebspatienten waren im Vergleich zu den Kontrollgruppen signifikant verringert. (Saleh, 2020).

### **Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung**

In einer doppelblind randomisierten Studie erhielten Patienten eine Radiatio bei Kopf-Hals-Tumoren. 50% in der Verumgruppe erhielten Zink, eine gleichgroße Gruppe Placebo. Die 3-Jahres-Gesamtüberlebensraten, disease free survival sowie die metastasenfrien Überlebensraten unterschieden sich nicht in beiden Gruppen. Jedoch hatten die Patienten in der experimentellen Gruppe ein besseres 3-Jahres-lokalrezidivfreies Überleben ( $p=0,092$ ). Bei Patienten im Stadium III- IV zeigte sich ein signifikant besseres 3-Jahres-lokalrezidivfreies Überleben, wenn eine Chemoradiatio gegeben wurde ( $p=0,003$ ) (Lin, 2008).

In einer doppelblind placebokontrollierten Studie wurden 34 Patienten mit Nasopharynxkarzinomen im Stadium III oder IV mit 50mg Zink pro Tag oder Placebo über 2 Monate parallel zu einer Chemoradiotherapie behandelt. In der Verumgruppe zeigte sich ein höheres 5-Jahres-DFS und Lokalrezidiv-freies Überleben. Bezüglich der Fernmetastasierung zeigte sich im 5-Jahres-Vergleich kein Unterschied (Lin, 2008).

### **Wirksamkeit als supportive Therapie**

In einigen kontrollierten Studien insbesondere bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren konnte mit einer Zink-Supplementierung die Therapie-induzierten Mucositis vermindert werden (Ertekin, 2003; Lin, 2006; Ripamonti, 1998).

Die Zinksupplementierung vermindert die Besiedlung der Mundhöhle mit Candida und Staphylococcen (Ertekin, 2003).

In einer Cochrane-Analyse konnte 2007 nur eine Studie zum Einsatz von Zinksulfat bei der oralen Mukositis nachgewiesen werden, so dass eine Auswertung nicht möglich war (Worthington, 2007).

2020 wurde eine kontrollierte dreiarmlige Studie mit 75 Patienten unter Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich publiziert. Die 3 Gruppen erhielten topisch eine 5% Zinkoxidpaste, eine Paste mit Zink (1%), Amla, Tulsi und Curcumin oder eine Standardbehandlung. Der Schweregrad der oralen Mukositis wurde in der Gruppe mit Zinkpaste und Zinkpräparat im Vergleich zu Kontrollen signifikant ( $p=0,037$ ) reduziert. (Chaitanya, 2020).

Ein systematisches Review mit Metaanalyse zur Evidenz von Zink in der Behandlung von strahleninduzierter Dysgeusie bei Kopf-Hals-Tumorpatienten fasst in der Metaanalyse 3 Studien zusammen. Zink verringert im Vergleich zu Placebo die Inzidenz von Dysgeusie (Risikoverhältnis 0,72; 95% Konfidenzintervall 0,67-0,92). Die Geschmackswahrnehmung nach Strahlentherapie wird aber nicht schneller verbessert (Risikoverhältnis 2,58; 95% Konfidenzintervall 0,97-6,88) (Chi, 2020).

Auch auf Fatigue und Lebensqualität zeigte sich in einer kleinen prospektiven, randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie mit 24 Patienten unter Chemotherapie wegen KRK keine positiven Effekte (Ribeiro, 2017).

## Interaktionen

Nicht bekannt.

## Unerwünschte Wirkungen

Langfristige Exposition gegenüber Zinkverbindungen aus verschiedenen Quellen wie Luft, Wasser, Boden und Nahrung führt zu toxischen Wirkungen auf Körpersysteme, insbesondere Verdauungs-, Atmungs- und Nervensystem, und verursacht auch Krebs. Der Zinkspiegel kann in Blut, Urin, Haaren und Nägeln bestimmt werden. Patienten mit Zinktoxizität benötigen Chelatbildner, andere pharmakologische Behandlungen,

schützende Lungenbeatmung, extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) und unterstützende Behandlung (Rahimzadeh, 2020).

Die orale Aufnahme von Zink kann zu Geschmacksstörungen, Übelkeit und Erbrechen sowie Dyspepsie und Diarrhoe führen (Macknin, 1998).

Die chronische Aufnahme von 100-300mg/Tag kann zu Verminderung der Immunfunktion, Kopfschmerzen, Fieber, Schweißausbrüchen und Fatigue führen (Chandra, 1984).

Bei gesunden Probanden, die eine Zinksupplementierung durchführen, steigt im Vergleich zu Placebo signifikant das Risiko für Harnwegsinfektionen ( $p=0,004$ ). Die stationäre Aufnahme wegen Urolithiasis steigt bei Männern signifikant (2% versus 0,5%). Die Autoren wiesen keinen Anstieg für das Auftreten von Prostatakarzinomen nach. Kollektiv: 3640 Patienten mit Makuladegeneration, 4 Arme: Vitamine A, C, E und Beta- Carotin, 80mg Zink bzw. Vitamine und Zink (Johnson, 2007).

In vitro konnte gezeigt werden, dass Zink und der Zinktransporter ZIP10 das Metastasierungspotenzial erhöht (Kagara, 2007).

Zinkionen erhöhen in vitro die Expression von ki67 und vermindern die Expression von p53 bei Prostatakarzinomzellen (Sztalmachova, 2012).

Umgekehrt führt die Depletion von Tumorzellen an Zink zu einer deutlichen Wachstumshemmung, die stärker ausgeprägt ist als die durch 5-FU, Irinotecan, Cisplatin, Mitomycin oder Gemcitabin (Donadelli, 2008).

### **Kontraindikationen**

Nicht bekannt.

## Fazit

Die lokale Anwendung von Zink kann bei Entzündungen insbesondere bei Mukositis hilfreich sein. Eine dauerhafte Zinksupplementation ohne nachgewiesenen Mangel wird aufgrund eines erhöhten Prostatakarzinomrisikos nichts empfohlen.

## Literatur

1. Muka T, Kraja B, Ruiter R et al. Dietary mineral intake and lung cancer risk: the Rotterdam Study. *Eur J Nutr* 2017; 56(4), 1637-1646. doi:10.1007/s00394-016-1210-4
2. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci EL. Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(13), 1004-1007.
3. Zhang Y, Coogan P, Palmer JR, Strom BL, Rosenberg L. Vitamin and mineral use and risk of prostate cancer: the case-control surveillance study. *Cancer Causes Control* 2009; 20(5), 691-698. doi:10.1007/s10552-008-9282-y
4. Li L, Gai X. The association between dietary zinc intake and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2017; 37(3). doi:10.1042/bsr20170155
5. Saleh SAK, Adly HM, Abdelkhalig AA, Nassir AM. Serum Levels of Selenium, Zinc, Copper, Manganese, and Iron in Prostate Cancer Patients. *Current urology* 2020; 14(1), 44-49. doi:<https://dx.doi.org/10.1159/000499261>
6. Lin LC, Que J, Lin KL, Leung HW, Lu CL, Chang CH. Effects of zinc supplementation on clinical outcomes in patients receiving radiotherapy for head and neck cancers: a double-blinded randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(2), 368-373. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.073
7. Ertekin MV, Uslu H, Karslioglu I, Ozbek E, Ozbek A. Effect of oral zinc supplementation on agents of oropharyngeal infection in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer. *J Int Med Res* 2003; 31(4), 253-266. doi:10.1177/147323000303100402
8. Lin LC, Que J, Lin LK, Lin FC. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: a double-blind, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(3), 745-750. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.01.015

9. Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C et al. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. *Cancer* 1998; 82(10), 1938-1945.
10. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4), Cd000978. doi:10.1002/14651858.CD000978.pub3
11. Chaitanya N, Badam R, Aryasri AS et al. Efficacy of Improvised Topical Zinc (1%) Ora-Base on Oral Mucositis during Cancer Chemo-Radiation-A Randomized Study. *Journal of nutritional science and vitaminology* 2020; 66(2), 93-97. doi:<https://dx.doi.org/10.3177/jnsv.66.93>
12. Chi WJ, Myers JN, Frank SJ et al. The effects of zinc on radiation-induced dysgeusia: a systematic review and meta-analysis. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2020; 28(12), 1-12. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s00520-020-05578-8>
13. Ribeiro SMF, Braga CBM, Peria FM, Martinez EZ, Rocha J, Cunha SFC. Effects of zinc supplementation on fatigue and quality of life in patients with colorectal cancer. *Einstein (Sao Paulo)* 2017; 15(1), 24-28. doi:10.1590/s1679-45082017ao3830
14. Rahimzadeh MR, Rahimzadeh MR, Kazemi S, Moghadamnia AA. Zinc Poisoning - Symptoms, Causes, Treatments. *Mini reviews in medicinal chemistry* 2020; 20(15), 1489-1498. doi:<https://dx.doi.org/10.2174/1389557520666200414161944>
15. Macknin ML, Piedmonte M, Calendine C, Janosky J, Wald E. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold in children: a randomized controlled trial. *Jama* 1998; 279(24), 1962-1967.
16. Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses. *Jama* 1984; 252(11), 1443-1446.
17. Johnson AR, Munoz A, Gottlieb JL, Jarrard DF. High dose zinc increases hospital admissions due to genitourinary complications. *J Urol* 2007; 177(2), 639-643. doi:10.1016/j.juro.2006.09.047
18. Kagara N, Tanaka N, Noguchi S, Hirano T. Zinc and its transporter ZIP10 are involved in invasive behavior of breast cancer cells. *Cancer Sci* 2007; 98(5), 692-697. doi:10.1111/j.1349-7006.2007.00446.x

19. Sztalmachova M, Hlavna M, Gumulec J et al. Effect of zinc(II) ions on the expression of pro- and anti-apoptotic factors in high-grade prostate carcinoma cells. *Oncol Rep* 2012; 28(3), 806-814. doi:10.3892/or.2012.1897
20. Donadelli M, Dalla Pozza E, Costanzo C, Scupoli MT, Scarpa A, Palmieri M. Zinc depletion efficiently inhibits pancreatic cancer cell growth by increasing the ratio of antiproliferative/proliferative genes. *J Cell Biochem* 2008; 104(1), 202-212. doi:10.1002/jcb.21613

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.