

## Faktenblatt: Zink

August 2024

### 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 unklar. Ähnlich wie bei Diabetikern kommt es bei Krebspatienten zu einer vermehrten renalen Zinkausscheidung. Allerdings gibt es keine systematischen Daten zur Frage eines Zinkmangels bei Tumorpatienten.

### Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

In einer prospektiven Studie wurden Zusammenhänge zwischen den Zink-Serumspiegeln und der Prognose von 1475 Patienten bzgl. Mamma-, Prostata-, Lungen- und Kehlkopfkrebs analysiert (durchschnittliche Nachbeobachtungszeit: 6,0–9,8 Jahre). Der Zink-Gehalt im höchsten Quartil war mit einer verringerten Mortalität verbunden (HR=0,55; 95% CI 0,41–0,75; p=0,0001) (Lubinski, 2023).

*Kommentar: Nur bei den Männern lag das unterste Quartil unter dem Normbereich. Bei den Frauen lagen alle Quartile im Normbereich. Deshalb ist die Aussagekraft der Studie fraglich.*

### Kopf-Hals Tumore

In einer doppelblind plazebokontrollierten randomisierten Studie erhielt die Hälfte der Patienten während einer Radiatio bei Kopf-Hals-Tumoren Zink. Die 3-Jahres-Gesamtüberlebensraten, das krankheitsfreie sowie die metastasenfreien Überlebensraten unterschieden sich nicht. 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).

*Anmerkung: Leider berichten die Autoren keine Daten, die entscheiden lassen, ob die bekannte Wirkung von Zink zur Verminderung der oralen Mukositis (s.u.) während dieser Therapie einen indirekten Einfluss auf die Prognose z.B. über eine vollständigere Therapiegabe oder eine bessere Ernährungssituation in dieser Studie die entscheidende Rolle spielte.*

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 krankheitsfreies und lokalrezidivfreies Überleben. Bezüglich der Fernmetastasierung zeigte sich im 5-Jahres-Vergleich kein Unterschied (Lin, 2008).

*Anmerkung: Leider berichten die Autoren auch hier keine Daten, die entscheiden lassen, ob die bekannte Wirkung von Zink zur Verminderung der oralen Mukositis (s.u.) während dieser Therapie einen indirekten Einfluss auf die Prognose z.B. über eine vollständigere Therapiegabe oder eine bessere Ernährungssituation in dieser Studie die entscheidende Rolle spielte.*

In einer prospektiven Untersuchung wurde das Überleben von 300 Patienten mit Kehlkopfkrebs nach Operation in Bezug auf den Serumspiegel von Zink untersucht. Das Sterberisiko bei Patienten mit den niedrigsten Zinkspiegeln war im Vergleich zu Patienten mit den höchsten Zinkspiegeln erhöht. (Lubinski, 2021).

*Anmerkung: Auch hier ist unklar, ob die Daten für einen kausalen Zusammenhang sprechen, oder ob der Zinkmangel eine Folge eines Ernährungsmangels und damit ein Indikator für eine durch Mangelernährung bedingte schlechtere Prognose ist oder sogar beides nur Indikatoren für einen schlechten Verlauf sind.*

## **Magenkarzinom**

Eine Kohortenstudie untersuchte den Zusammenhang zwischen Zinkzufuhr und Magenkrebsmortalität bei Patienten mit Magenkarzinom vom intestinalen Typ.

Insgesamt 185 Patienten wurden eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 7,3 Jahre. Das höchste Tertil der Gesamtzinkzufuhr wies eine signifikant niedrigere Mortalität auf als das niedrigste Tertil (Hazard Ratio, 0,22; 95% Konfidenzintervall: 0,08-0,64). (Kwak, 2022).

*Anmerkung: Auch in dieser Studie kann aus der Assoziation nicht auf einen möglichen kausalen Zusammenhang geschlossen werden.*

### **Mammakarzinom**

In einer prospektiven bevölkerungsbasierten Kohorte der Malmo Diet and Cancer Study in Schweden wurden das rezidivfreie Überleben, das brustkrebsspezifische Überleben und das Gesamtüberleben bei Brustkrebs im Zusammenhang mit dem Zinkgehalt im Serum und in der Nahrung untersucht, und zwar insgesamt und stratifiziert nach Phosphor- und Selenspiegel. Es wurden keine Zusammenhänge zwischen Zink und Überleben festgestellt (Bengtsson, 2022).

In einer Studie wurde der Zusammenhang zwischen den Serumkupfer-, Zink- und Kupfer/Zink-Spiegeln und dem Überleben nach der Brustkrebsdiagnose bei 1998 Patientinnen aus Schweden 9 Jahre lang beobachtet. Es wurden keine Zusammenhänge zwischen den Zinkspiegeln und dem Überleben nach der Brustkrebsdiagnose festgestellt, aber ein höherer Kupfer/Zink-Quotient war mit einer niedrigeren Gesamtüberlebensrate verbunden (Bengtsson, 2023).

*Kommentar: Die Spiegel lagen alle im Normbereich.*

### **Pankreaskarzinom**

Eine retrospektive Studie mit 216 Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas untersuchte den Zusammenhang zwischen Zinkmangel und dem perioperativen Verlauf. Ein Zinkmangel war präoperativ bei 36 (17,5%) vorhanden. Bei den Patienten mit Zinkmangel- wurden höhere präoperative modifizierte Glasgow-Prognose-Scores und ein höheres Auftreten von postoperativen infektiösen Komplikationen nach Pankreatektomie beobachtet. Das Auftreten infektiöser Komplikationen war signifikant mit Zinkmangel (OR 3,430, 95 % CI 1,570 bis 7,490, p=0,002 assoziiert (Iseki, 2022).

## **Prostatakarzinom**

Bei 5 788 Männern mit nicht metastasiertem Prostatakrebs in der Health Professionals Follow-up Study wurde prospektiv die Zink-Supplementierung nach der Diagnose im Zusammenhang mit dem Überleben von Prostatakrebs untersucht (mediane Nachbeobachtungszeit 11 Jahre). 15% der Männer gaben an, nach der Diagnose Zinkpräparate zu verwenden. Die Einnahme von Zinkpräparaten war nicht mit einem geringeren Risiko für einen tödlichen Verlauf (HR: 0,82; 95% CI 0,60-1,13) aber signifikant mit der Gesamtmortalität (HR: 0,84; 95% CI 0,74-0,96) verbunden. Ein inverser Zusammenhang zur Prostatakrebsmortalität wurde bei Männern beobachtet, die nach der Diagnose Zinkpräparate in einer Dosierung von 1-24 mg/Tag einnahmen (tödlicher Prostatakrebs: HR: 0,55; 95% CI 0,32-0,96; Gesamtmortalität: HR: 0,77; 95% CI 0,64-0,93), während eine höhere Dosierung nicht zu einem geringeren Risiko führte (Zhang, 2022b).

## **Wirksamkeit als supportive Therapie**

### **Mukositis**

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

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, Curcumin und weiteren Inhaltsstoffen 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).

In einer randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten 87 Patientinnen mit Brustkrebs mit normalen Zinkspiegeln oral Zinksulfat. Während der 4 Zyklen der Chemotherapie zeigte sich, dass der Schweregrad von chemotherapieinduzierter oraler Mukositis nach den ersten 3 Zyklen niedriger war als in der Kontrollgruppe ( $p<0,05$ ). Darüber hinaus war die Schwere der Schmerzen und die Mundtrockenheit nach den ersten beiden Zyklen signifikant geringer ( $p<0,05$ ). Es

wurde jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Lebensqualität beobachtet ( $p > 0,05$ ) (Roayaei, 2023).

In einem Systematischen Review aus 12 RCTs mit 783 Patienten zeigen die Ergebnisse eine positive Wirkung einer Zinksupplementierung auf die Inzidenz der oralen Mukositis unter Chemo- oder Strahlentherapie. Allerdings ist die Heterogenität zwischen den Studien hoch (Liu, 2023).

### **Dysgeusie**

Ein systematisches Review mit Metaanalyse zu 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 der Dysgeusie (RR 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).

In einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie wurden 180 Patienten mit Magen-Darm-Krebs mit Dysgeusie während einer Chemotherapiebehandlung aufgenommen. Die Patienten erhielten keine Behandlung (Kontrolle), Polaprezinc (34.1 mg Zink täglich) oder Zinkacetathydrat (50–100 mg Zink als tägliche normale Dosis). Es gab keine Unterschiede bei den mittleren Serumzinkspiegeln zu Studienbeginn zwischen den Gruppen. In allen Gruppen kam es zu einer Verbesserung der Dysgeusie über die Zeit, allerdings war zwischen den Gruppen nur der Unterschied von Polaprezinc- und der Gruppe ohne Behandlung, gemessen mit dem STTA (subjective total taste acuity) signifikant ( $p = 0,045$ ) (Ito, 2022).

15 von 28 Patienten, bei denen vor der Chemotherapie der Verdacht auf Zinkmangel bestand, hatten Serumzinkspiegeln  $< 70 \mu\text{g}$  und wurden drei Wochen lang mit oralem Zinkacetathydrat (167,8 mg/Tag) behandelt. Der anschließende Serumzinkspiegel lag im Normbereich. Die Zinksupplementierung während der Chemotherapie hatte keinen Einfluss auf die Geschmackswahrnehmung (Shintaro, 2023).

## **Sonstiges**

In einer randomisierten plazebokontrollierten Studie erhielten 30 Patienten, die wegen Kopf- und Hals-Tumoren eine Strahlentherapie während der Strahlentherapie und weitere 6 Wochen lang 150 mg/Tag Zink oral. Die Zinksupplementierung verminderte die Besiedlung der Mundhöhle mit Candida und Staphylococcen ( $p < 0.05$ ) (Ertekin, 2003).

In einer randomisierten Phase-II-Studie mit 65 Patienten mit metastasiertem Darmkrebs erhielt die Interventionsgruppe Zinkgluconat (78 mg zweimal täglich). Nach einer vierwöchigen Regorafenib-Behandlung traten ähnlich viele Hand-Fuß-Syndrome Grad 2/3 auf. Nach 8 Wochen sank der Anteil der Patienten mit Hand-Fuß-Syndromen Grad 2/3 in der Zink-Supplementierungsgruppe signifikant von 21,8% auf 12,5% (4/32), während er in der Kontrollgruppe von 30,3% auf 33,3% (11/33) anstieg ( $p = 0,046$ ). Die Serumzinkkonzentration stieg nach 8 Wochen im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich an. Sowohl das mittlere progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben unterschieden sich nicht (Huang, 2023).

## **Interaktionen**

Nicht bekannt.

## **Unerwünschte Wirkungen**

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).

In vitro Experimente zeigen, dass Zink möglicherweise das Wachstum von Krebszellen und das Metastasierungspotenzial erhöht (Kagara, 2007) (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).

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. (Rahimzadeh, 2020).

Bei insgesamt 47.240 Männern aus der Health Professionals Follow-up Study war die Einnahme von Zinkpräparaten nicht mit dem Auftreten von Prostatakrebs assoziiert. Allerdings hatten Männer, die mehr als 75 mg/Tag Zink einnahmen, eine erhöhte Inzidenz von aggressivem Prostatakrebs (HR: 1,80, 95% CI: 1,19-2,73, p = 0,006) und eine erhöhte Mortalität an Prostatakrebs (HR 1,76, 95% CI 1,16-2,66, p = 0,001). Ebenso hatten Männer, die 15 oder mehr Jahre lang Zinkpräparate einnahmen, ein höheres Risiko für aggressiven Prostatakrebs (HR 1,55, 95% CI 1,03-2,33, p < 0,001) und eine höhere Mortalität (HR 1,91, 95% CI 1,28-2,85, p < 0,001) (Zhang, 2022a).

### **Kontraindikationen**

Nicht bekannt.

### **Fazit**

Die lokale Anwendung von Zink kann bei Entzündungen insbesondere bei Mukositis hilfreich sein. Ob dies nur für die strahlentherapie-induzierte Mukositis gilt oder auch für die chemotherapie-induzierte bleibt trotz einer aktuellen Studie, die eine Verbesserung der chemotherapie-induzierten Mukositis zeigte, noch unklar.

Erste Studienergebnisse zum Hand-Fuß-Syndrom sprechen dafür, dass gute Serumzinkkonzentrationen mit einer Verbesserung des Hand-Fuß-Syndroms einhergehen könnten.

Eine dauerhafte Zinksupplementation ohne nachgewiesenen Mangel wird aufgrund eines erhöhten Prostatakarzinomrisikos und wegen möglicher ungünstiger Wirkungen auf Karzinomzellen nicht empfohlen.

## Literatur

1. Bengtsson Y, Demircan K, Rosendahl AH, Borgquist S, Sandsveden M, Manjer J. Zinc and Breast Cancer Survival: A Prospective Cohort Study of Dietary Intake and Serum Levels. *Nutrients*. 2022; 14(13).
2. Bengtsson Y, Demircan K, Vallon-Christersson J, Malmberg M, Saal LH, Ryden L et al. Serum copper, zinc and copper/zinc ratio in relation to survival after breast cancer diagnosis: A prospective multicenter cohort study. *Redox biology*. 2023; 63: 102728.
3. Chaitanya N, Badam R, Aryasri AS, Pallarla S, Garapati K, Akhila M 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.
4. Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses. *Jama*. 1984; 252(11): 1443-1446.
5. Chi WJ, Myers JN, Frank SJ, Aponte-Wesson RA, Otun AO, Noguerras-Gonzalez GM 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.
6. 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.
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.
8. Huang WK, Hsu HC, Yang TS, Lu CW, Pan YR, Wu CE et al. Zinc supplementation decreased incidence of grade  $\geq 2$  hand-foot skin reaction induced by regorafenib: a phase II randomized clinical trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2023; 195: 113286.

9. Iseki M, Mizuma M, Aoki S, Kawaguchi K, Masuda K, Ishida M et al. What is the impact of zinc deficiency for pancreatectomies in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma? *Pancreatology*. 2022.
10. Ito K, Yuki S, Nakatsumi H, Kawamoto Y, Harada K, Nakano S et al. Multicenter, prospective, observational study of chemotherapy-induced dysgeusia in gastrointestinal cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2022; 30(6): 5351-5359.
11. 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.
12. Kwak JH, Park CH, Eun CS, Han DS, Kim YS, Song KS et al. Dietary zinc intake and mortality in patients with intestinal-type gastric cancer: A prospective cohort study in Korea. *Frontiers in oncology*. 2022; 12: 947405.
13. 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.
14. 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.
15. Liu X, Zhang W, Chen Y, Rastogi S, Choudhury R. Effectiveness of zinc supplementation on the incidence of oral mucositis during chemotherapy and radiation: A meta-analysis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2023; 26(1): 347.
16. Lubinski J, Jaworowska E, Derkacz R, Marciniak W, Bialkowska K, Baszuk P et al. Survival of Laryngeal Cancer Patients Depending on Zinc Serum Level and Oxidative Stress Genotypes. *Biomolecules*. 2021; 11(6).
17. Lubinski J, Lener MR, Marciniak W, Pietrzak S, Derkacz R, Cybulski C et al. Serum Essential Elements and Survival after Cancer Diagnosis. *Nutrients*. 2023; 15(11).
18. 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.

19. Rahimzadeh MR, Rahimzadeh MR, Kazemi S, Moghadamnia AA. Zinc Poisoning - Symptoms, Causes, Treatments. Mini reviews in medicinal chemistry. 2020; 20(15): 1489-1498.
20. Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Fulfaro F, Villa S, Balzarini A 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.
21. Roayaei M, Andalib Z, Akhavan A. The effect of oral zinc sulfate on prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in breast cancer patients treated with adriamycin and cyclophosphamide; a double-blind randomized clinical trial. Journal of Nephro pharmacology. 2023; 12(1): e10533.
22. Shintaro Y, Takashi U, Honami Y, Motohisa O, Mika F, Mika M et al. Significance of zinc supplementation during chemotherapy for gynecological malignancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2023; 49(1): 420.
23. Sztalmachova M, Hlavna M, Gumulec J, Holubova M, Babula P, Balvan 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.
24. Zhang Y, Song M, Mucci LA, Giovannucci EL. Zinc supplement use and risk of aggressive prostate cancer: a 30-year follow-up study. European journal of epidemiology. 2022a; 37(12): 1251-1260.
25. Zhang Y, Stopsack KH, Wu K, Song M, Mucci LA, Giovannucci E. Post-diagnostic Zinc Supplement Use and Prostate Cancer Survival Among Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. J Urol. 2022b: 101097JU00000000000003080.

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.