

## Faktenblatt: Zink

August 2023

### 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.

### Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

#### Kopf-Hals Tumore

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 metastasenfrenen 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).

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).

### **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). Darüber hinaus zeigte das Tertil der Gesamtzinkaufnahme eine Dosis-Wirkungs-Assoziation mit der Mortalität ( $p=0,015$ ). (Kwak, 2022).

### **Mammakarzinom**

In einer prospektiven bevölkerungsbasierten Kohorte der Malmo Diet and Cancer Study in Schweden wurden das rezidivfreie Überleben (RFS), das brustkrebsspezifische Überleben (BCSS) und das Gesamtüberleben (OS) bei Brustkrebs im Zusammenhang mit dem Zinkgehalt im Serum und in der Nahrung untersucht, und zwar insgesamt und stratifiziert nach Phosphor- und Selenspiegel. Von den 1062 Patientinnen mit invasivem Brustkrebs wurden 268 Rezidive, 205 Todesfälle durch Brustkrebs und 228 Todesfälle aus anderen Gründen erfasst. Es wurden keine Zusammenhänge zwischen Zink und RFS, BCSS oder OS festgestellt. (Bengtsson, 2022).

### **Pankreaskarzinom**

Eine retrospektive Studie mit 216 Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas untersuchte den Zusammenhang zwischen Zinkmangel und dem perioperativen Verlauf. Zinkmangel war präoperativ bei 36 (17,5%) von 206 Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas vorhanden. Bei den Patienten der Zinkmangel-Gruppe

wurden im Vergleich zur Nicht-Zinkmangel-Gruppe ein höherer Anteil an Männern, höhere präoperative modifizierte Glasgow-Prognose-Scores, ein höheres Verhältnis von Neutrophilen zu Lymphozyten und ein höheres Auftreten von postoperativen infektiösen Komplikationen nach Pankreatektomie beobachtet. In einer univariaten Analyse waren drei Risikofaktoren signifikant mit infektiösen Komplikationen nach Pankreatektomie assoziiert: Zinkmangel (vs. Nicht-Zinkmangel:  $p = 0,002$ ), Serumalbumin  $< 3,5$  g/dl (vs  $\geq 3,5$  g/dl:  $p = 0,005$ ), und das Verfahren der Pankreatikoduodenektomie (gegenüber anderen:  $p = 0,013$ ). Das Auftreten infektiöser Komplikationen war signifikant mit Zinkmangel (OR 3,430, 95 % CI 1,570 bis 7,490,  $p = 0,002$ ) und dem Verfahren der Pankreatikoduodenektomie (OR 2,030, 95 % CI 1,090 bis 3,770,  $p = 0,025$ ) 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 (1986-2019) untersucht. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11 Jahren wurden 527 tödliche Prostatakrebsereignisse und 3.198 Todesfälle dokumentiert. 15% der Männer gaben an, nach der Diagnose Zinkpräparate zu verwenden. Die Einnahme von Zinkpräparaten war nicht mit einem geringeren Risiko für tödlichen Prostatakrebs (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).

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).

### **Dysgeusie**

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).

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 als tägliche normale Dosis) oder Zinkacetathydrat (50–100 mg Zink als tägliche normale Dosis). Es gab keine Unterschiede bei den mittleren Serumzinkspiegeln zu Studienbeginn zwischen den Gruppen. Die Dysgeusie verbesserte sich in 33,3%, 36,8% und 34,6% (CTCAE) bzw. 33,3%, 52,6% und 32,7% (STTA) in den Gruppen (Ito, 2022).

### **Sonstiges**

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

## 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).

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).

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).

Insgesamt 47.240 Männer aus der Health Professionals Follow-up Study wurden von 1986 bis 2016 beobachtet. Die Einnahme von Zinkpräparaten war nicht mit dem Auftreten von Prostatakrebs insgesamt, lokalisiertem, geringem und mittlerem Grad assoziiert. Allerdings hatten Männer, die mehr als 75 mg/Tag Zink einnahmen, ein höheres Risiko für tödlichen (HR: 1,76, 95% CI: 1,16-2,66, p = 0,001) und aggressiven Prostatakrebs (HR: 1,80, 95% CI: 1,19-2,73, p = 0,006) als Männer, die nie Zink einnahmen. Ebenso hatten Männer, die 15 oder mehr Jahre lang Zinkpräparate einnahmen, ein höheres Risiko für tödlichen (HR: 1,91, 95% CI: 1,28-2,85, p <0,001) und aggressiven Prostatakrebs (HR: 1,55, 95% CI: 1,03-2,33, p = 0,00) (Zhang, 2022a).

### 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. 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. Chaitanya N, Badam R, Aryasri AS, Pallarla S, Garlpati 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.
3. Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses. *Jama*. 1984; 252(11): 1443-1446.

4. Chi WJ, Myers JN, Frank SJ, Aponte-Wesson RA, Otun AO, Nogueras-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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. 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).
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. Rahimzadeh MR, Rahimzadeh MR, Kazemi S, Moghadamnia AA. Zinc Poisoning - Symptoms, Causes, Treatments. *Mini reviews in medicinal chemistry.* 2020; 20(15): 1489-1498.
17. 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.
18. 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.
19. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4): Cd000978.
20. 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.
21. 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: 101097JU0000000000003080.

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.