

## Faktenblatt: Curcumin

November 2022

### Methode/ Substanz

Curcumin, ein Inhaltsstoff von *Curcuma longa*. Curcumin wirkt antiinflammatorisch durch antioxidative Eigenschaften sowie eine Cyclooxygenase-2- und Lipoxygenasehemmung.

### Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

Bei 36 Patienten mit MGUS und 17 mit SMM wurde eine randomisierte doppelblind placebokontrollierte Crossover-Studie durchgeführt. Nach drei Monaten erfolgte ein Crossover. Daran schloss sich eine open-label extension study an. Die Patienten erhielten in dieser Phase 8g Curcumin. 25 Patienten beendeten die verblindete Studie und 18 die Extension. Es kam zu einer Verminderung der freien Leichtketten, der Differenz zwischen klonaler und nichtklonaler Leichtketten sowie der freien Leichtketten. uDPYD als Marker der Knochenresorption nahm im Curcuminarm ab und im Placeboarm zu (Golombick, 2012).

In einer verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studie an 233 Patienten wurde die Anwendung von Curcumin (3,6 g/Tag) im Vergleich zu Placebo zur Behandlung der oralen Leukoplakie getestet. Nach 6 Monaten zeigte sich ein klinisch signifikant besseres Ansprechen in der Curcuma-Gruppe (75% vs. 62%,  $p=0,03$ ), wobei histologisch kein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen bestand. Klinisches Ansprechen wurde anhand der Größe der Leukoplakie beurteilt (Kuriakose, 2016).

Eine Phase-II Studie an 30 Patienten mit fortgeschrittenem, kastrationsrefraktären Prostatakarzinom untersuchte die Kombination aus Docetaxel/Prednisolon mit oralem Curcumin (6g/täglich an Tag -4 bis +2). Es zeigte sich ein Ansprechen mit einem

Rückgang des PSA- Wertes bei 59% und ein partielles Ansprechen bei 40%. Curcumin wird als gut verträglich beschrieben, es sind keine Nebenwirkungen aufgetreten (Mahammedi, 2016).

In einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studie erhielten 97 Patienten mit Prostatakarzinom unter intermittierender Androgendeprivation oral Curcumin (1440 mg/d) über 6 Monate in der Therapiepause. 82 Patienten konnten ausgewertet werden. Die mittlere Zeit ohne Androgendeprivation lag bei 16,3 Monaten (95% CI 12,3-20,3) bzw. 18,5 Monaten (95% CI 12,5-23,0) ( $p=0,4816$ ). Der Anteil der Patienten mit PSA-Progression in den sechs Monaten war signifikant geringer (10,3% vs. 30,2%,  $p=0,0259$ ). Bezüglich PSA, Testosteronspiegel und Lebensqualität zeigte sich in den sechs Monaten keine Unterschiede. Nebenwirkungen traten häufiger in der Placebogruppe auf (16 von 46 vs. 7 von 45 Patienten,  $p=0,0349$ ) (Choi, 2019).

In einer verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studie an 40 Patienten während Radiotherapie bei Prostatakarzinom wurde die zusätzliche Gabe von Curcumin mit Placebo verglichen. Nach 3 Monaten zeigten sich keine Unterschiede bezüglich des Therapieerfolgs (Hejazi, 2016).

In einer einarmigen prospektiven Phase II Studie erhielten 52 Patienten zusätzlich zu Gemcitabin ein Curcumin. Auswertbar waren 44 Patienten (13 lokal fortgeschritten, 31 metastasiert). Endpunkte waren Ansprechrates, Verträglichkeit, Lebensqualität, progressionsfreies und Gesamtüberleben.

Das mediane PFS lag bei 8,4 und das OS bei 10,2 Monaten. Grad 3/4 Toxizitäten waren Neutropenie (38,6%) und Anämie, (6,8%). Es ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der Lebensqualität (Pastorelli, 2018).

In einer randomisierten Studie mit oralen potenziell malignen Erkrankungen (OPMD) mit 60 Probanden wurde die Wirkung von Grüntee-Extrakt und Curcumin auf das histologische Ansprechen und potenzielle Biomarker untersucht. Die Patienten erhielten entweder Grüntee-Extrakt [topisch + systemisch (800 mg/Tag)] oder Curcumin [topisch + systemisch (950 mg/Tag)] oder eine Kombinationstherapie für 3 Monate. Die bei OPMDs beobachtete klinische Ansprechrates war in der Kombinationsgruppe ( $n=13$ ; 65%) höher als bei Curcumin ( $n=11$ ; 55%) und der Grüntee-Extrakt-Gruppe ( $n=7$ ; 35%) und war statistisch hochsignifikant. Es zeigte sich

ein histologisches Ansprechen, wenn auch nicht statistisch signifikant. Alle 3 Therapie wurden gut vertragen und zeigten keine erhöhten Nebenwirkungen (Neetha, 2020).

## Wirksamkeit als supportive Therapie

### Radiodermatitis

In einer randomisiert doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten Patientinnen mit Mammakarzinom während einer Bestrahlung 2g Curcumin dreimal täglich oder Placebo. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf Hautrötung, Schmerzen oder Symptome (Ryan, 2012).

Auch eine zweite Studie der gleichen Arbeitsgruppe zeigte keine signifikanten Unterschiede von Curcumin oder Placebo in Bezug auf eine Radiodermatitis, was sowohl die objektive klinische Einschätzung als auch die subjektive Einschätzung der Patientinnen betraf (Ryan Wolf, 2018).

In einer randomisierten, placebokontrollierten, verblindeten Studie mit 191 Brustkrebspatientinnen wurde die prophylaktische Wirksamkeit von drei topischen Wirkstoffen (Curcumin, HPR Plus TM und Placebo) zur Verringerung der Strahlendermatitis verglichen. Die Patienten trugen das topische Mittel dreimal täglich auf ihre Haut im Bestrahlungsbereich auf, beginnend am ersten Tag der Strahlentherapie (RT) bis 1 Woche nach Abschluss der RT. Es zeigten sich keine Unterschiede bezogen auf den mittleren Schweregrad der Strahlendermatitis (Curcumin=2,68 [2,49; 2,86]; HPR Plus TM=2,64 [2,45; 2,82]; Placebo=2,63 [2,44; 2,83]; p=0,929). Eine explorative Subgruppenanalyse der Studie zeigt, dass eine prophylaktische Behandlung mit topischem Curcumin möglicherweise bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko für Hautreaktionen und Schmerzen (Patientinnen mit hohem Brustabstand ( $\geq 25$  cm) wirksam sein kann, um diese zu minimieren (Ryan Wolf, 2020).

### Hand-Fuß-Syndrom

In einer einarmigen Studie wurde bei 40 Patienten mit Capecitabine-haltiger Chemotherapie die Hauttoxizität mittels EORTC-QLQC30 und DLQI sowie inflammatorische Biomarker (IL-6, TNF-a, CRP, Albumin) gemessen. Curcumin wurde

mit 4 g/d für 6 Wochen gegeben. Nach dem ersten Zyklus hatten 11 der 40 Patienten ein Hand-Fuß-Syndrom (27,5%; 95% CI 15-42). Die Autoren schlussfolgern, dass dies weniger sei, als zu erwarten gewesen sei (Scontre, 2018).

### **Gewichtsverlust**

Aus einer Studie zur Verträglichkeit von 8 g Curcumin täglich bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (Dhillon, 2008) erfolgte retrospektiv der Vergleich mit einer gematchten Kontrollgruppe ohne Curcumin-Einnahme. Voraussetzung war das Vorliegen von mehreren CT-Aufnahmen anhand derer die Körpermassenzusammensetzung verglichen wurde. In der Interventionsgruppe zeigte sich eine stärkere Abnahme der Muskelmasse und des Körperfettanteils (Parsons, 2016).

### **Mukositis**

In einem systematischen Review mit Metaanalyse zur Wirksamkeit von Curcumin zur Vorbeugung und Linderung der Entwicklung und der Schwere von RT/RCT-induzierter oraler Mukositis wurden neun Studien mit insgesamt 582 Patienten eingeschlossen. Oral wurden 1.500–2.000 mg/Tag oder Nanocurcumin (80 mg/Tag/0,1% Mundspülung) vor und während des gesamten Verlaufs der Radio(chemo)therapie verwendet. Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Die Metaanalyse von 5 Studien zur Prophylaxe zeigt eine Reduzierung des Schweregrades der oralen Mukositis (RR 0,48 bei 95% KI = 0,23, 0,99,  $p = 0,05$ ), verhinderte nicht die Gesamtinzidenz (RR 0,99 bei 95% KI = 0,95, 1,03,  $p = 0,67$ ), verzögerte jedoch den Beginn der Mukositis (RR 0,38 bei 95% KI = 0,18, 0,80,  $p = 0,01$ ). Der mittlere Grad der Mukositis (Grad 3) war bei Curcumin mit einem mittleren Unterschied von (-0,85 bei 95% KI = -1,02; 0,67,  $p < 0,00001$ ) gegenüber der Kontrolle reduziert. Die Zusammenfassung von 2 therapeutischen Studien begünstigte Curcumin mit einer signifikanten Verringerung des Schmerzwertes bei einer mittleren Differenz von -2,17 bei 95% KI = -2,77, -1,58,  $p < 0,00001$  gegenüber Chlorhexidin (Dharman, 2021). *Anmerkung:* Einschränkend in der Bewertung sind die methodische Qualität aller eingeschlossener Studien und die kleinen Patientenkollektive.

## Interaktionen

In zahlreichen In-vitro- und In-vivo-Experimenten wurden durch Curcumin überwiegend synergistische Wirkungen mit Chemo- und Strahlentherapie bei unterschiedlichen Arten von Tumorzellen beschrieben. Einige In-vitro-Studien sprechen jedoch auch für antagonistische Wirkungen.

Curcumin hat in vitro östrogenartige Wirkungen (Bachmeier, 2010). Ob dies bei höherer Dosierung eine Bedeutung für Patientinnen mit Mammakarzinom oder gynäkologischen Tumoren hat, ist nicht bekannt.

## Unerwünschte Wirkungen

Aus einem Tierversuch gibt es Hinweise auf eine karzinogene Wirkung (Dance-Barnes, 2009).

In Phase 1-Studien wurde gezeigt, dass Curcumin bis zu einer Dosis von 12g/Tag sicher angewendet werden kann (Anand, 2007). Allerdings treten ab ca. 8g/d abdominelles Völlegefühl, Übelkeit und Diarrhö auf (Epelbaum, 2008; Hsu, 2007; Sharma, 2011). Durch eine Stimulation der Kontraktion der Gallenblase kann es zu Beschwerden bei vorliegenden Gallensteinen kommen (Rasyid, 1999). Curcumin hat eine die Thrombozytenfunktion hemmende Wirkung und kann die Blutungsneigung unter Koagulantien verstärken (Shah, 1999). In der oben dargestellten Studie zum Gewichtsverlust kam es sogar zu einer stärkeren Abnahme der Muskelmasse (Parsons, 2016).

Es werden sieben Fälle von akuter nicht-infektiöser cholestatischer Hepatitis unter Curcuma berichtet. In allen Fällen wurde Hepatotoxizität mit Curcuma longa-Rezepturen mit hoher Bioverfügbarkeit und hoher Dosierung von Curcumin/Curcuminoiden in Verbindung gebracht. Der kausale Zusammenhang wurde auch durch die in den meisten Fällen beobachtete positive erneute Exposition gestützt. (Lombardi, 2021).

## Kontraindikationen

Nicht bekannt.

## Fazit

Wenngleich überwiegend positive Hinweise aus Laborexperimenten vorliegen, konnte für Curcumin in der klinischen Anwendung bisher keine überzeugende oder reproduzierbare Wirksamkeit bei verschiedenen Krebsentitäten nachgewiesen werden.

## Literatur

1. Golombick T. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and curcumin: A randomized, double-blind placebo-controlled cross-over 4g study and an open-label 8g extension study. *American journal of hematology*. 2012; 87(5): 455-460. doi:10.1002/ajh.23159
2. Kuriakose MA. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase IIB Trial of Curcumin in Oral Leukoplakia. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*. 2016; 9(8): 683-691. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-15-0390
3. Mahammedi H. The New Combination Docetaxel, Prednisone and Curcumin in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer: A Pilot Phase II Study. *Oncology*. 2016; 90(2): 69-78. doi:10.1159/000441148
4. Choi YH, Han DH, Kim SW, Kim MJ, Sung HH, Jeon HG et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the role of curcumin in prostate cancer patients with intermittent androgen deprivation. *Prostate*. 2019; 79(6): 614-621. doi:10.1002/pros.23766
5. Hejazi J, Rastmanesh R, Taleban F-A, Molana S-H, Hejazi E, Ehtejab G et al. Effect of Curcumin Supplementation During Radiotherapy on Oxidative Status of Patients with Prostate Cancer: A Double Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Nutrition and Cancer*. 2016; 68(1): 77-85. doi:10.1080/01635581.2016.1115527
6. Pastorelli D, Fabricio ASC, Giovanis P, D'Ippolito S, Fiduccia P, Solda C et al. Phytosome complex of curcumin as complementary therapy of advanced pancreatic cancer improves safety and efficacy of gemcitabine: Results of a prospective phase II trial. *Pharmacol Res*. 2018; 132: 72-79. doi:10.1016/j.phrs.2018.03.013
7. Neetha MC, Panchaksharappa MG, Pattabhramasastry S, Shivaprasad NV, Venkatesh UG. Chemopreventive Synergism between Green Tea Extract and

- Curcumin in Patients with Potentially Malignant Oral Disorders: A Double-blind, Randomized Preliminary Study. *The journal of contemporary dental practice*. 2020; 21(5): 521-531.
8. Ryan. Curcumin for radiation dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of 30 breast cancer patients. *Journal of clinical oncology*. 2012; 30(15\_suppl).
  9. Ryan Wolf J, Heckler CE, Guido JJ, Peoples AR, Gewandter JS, Ling M et al. Oral curcumin for radiation dermatitis: a URCC NCORP study of 686 breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2018; 26(5): 1543-1552. doi:10.1007/s00520-017-3957-4
  10. Ryan Wolf J, Gewandter JS, Bautista J, Heckler CE, Strasser J, Dyk P et al. Utility of topical agents for radiation dermatitis and pain: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer*. 2020; 28(7): 3303-3311. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s00520-019-05166-5>
  11. Scontre VA, Martins JC, de Melo Sette CV, Mutti H, Cubero D, Fonseca F et al. Curcuma longa (Turmeric) for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Pilot Study. *J Diet Suppl*. 2018; 15(5): 606-612. doi:10.1080/19390211.2017.1366387
  12. Dhillon N. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clinical cancer research*. 2008; 14(14): 4491-4499. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0024
  13. Parsons HA. The effects of curcumin (diferuloylmethane) on body composition of patients with advanced pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2016; 7(15): 20293-20304. doi:10.18632/oncotarget.7773
  14. Dharman S, G M, Shanmugasundaram K, Sampath RK. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of Curcumin/Turmeric for the Prevention and Amelioration of Radiotherapy/Radiochemotherapy Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2021; 22(6): 1671-1684. doi:<https://dx.doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.6.1671>
  15. Bachmeier BE. Reference profile correlation reveals estrogen-like transcriptional activity of Curcumin. *Cellular physiology and biochemistry*. 2010; 26(3): 471-482. doi:10.1159/000320570

16. Dance-Barnes ST. Lung tumor promotion by curcumin. *Carcinogenesis* (New York). 2009; 30(6): 1016-1023. doi:10.1093/carcin/bgp082
17. Anand P. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Molecular pharmaceutics*. 2007; 4(6): 807-818. doi:10.1021/mp700113r
18. Epelbaum R. Phase II study of curcumin and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Journal of clinical oncology*. 2008; 26(15\_suppl): 15619-15619. doi:10.1200/jco.2008.26.15\_suppl.15619
19. Hsu CH, Cheng AL. Clinical studies with curcumin. *Adv Exp Med Biol*. 2007; 595: 471-480. doi:10.1007/978-0-387-46401-5\_21
20. Sharma R. Role of alpha class glutathione transferases (GSTs) in chemoprevention: GSTA1 and A4 overexpressing human leukemia (HL60) cells resist sulforaphane and curcumin induced toxicity. *Phytotherapy research*. 2011; 25(4): 563-568. doi:10.1002/ptr.3297
21. Rasyid. The effect of curcumin and placebo on human gall-bladder function: an ultrasound study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1999; 13(2): 245-249. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00464.x
22. Shah BH. Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation and Ca<sup>2</sup> signaling. *Biochemical pharmacology*. 1999; 58(7): 1167-1172. doi:10.1016/S0006-2952(99)00206-3
23. Lombardi N, Crescioli G, Vannacci A, Maggini V, Gallo E, Firenzuoli F et al. Acute liver injury following turmeric use in Tuscany: An analysis of the Italian Phytovigilance database and systematic review of case reports. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021; 87(3): 741-753. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14460>

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.