

FACHKREIS INFORMATION ZU MIZELAREM CURCUMIN

FÜR ÄRZTE UND THERAPEUTEN

MAXIMALE BIOVERFÜGBARKEIT ERREICHT
DURCH MIZELL-FORMULIERUNG



Chronisch-systemische
Entzündungen

Erkrankungen des rheuma-
tischen Formenkreises

Metabolisches Syndrom
und Diabetes

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Colitis ulcerosa

Reizdarmsyndrom

Depressionen und
depressive Störungen

Curcumin im Fokus der Wissenschaft

In den vergangenen 20 Jahren hat es ein leuchtend-gelber Farbstoff aus einer indischen Wurzel geschafft, in den Fokus medizinischer Forschung zu rücken: Curcumin, ein natürliches Pigment im Rhizom der *Curcuma longa* und der wichtigste Vertreter der sogenannten Curcuminoide.

Tausende vorklinische Publikationen schufen die Grundlage für eine Vielzahl an potentiellen, therapeutischen Anwendungsgebieten. Demzufolge kann Curcumin unter anderem antiinflammatorisch, antioxidativ, hypoglykämisch, antiproliferativ, antiangiogenetisch, antimetastasisiv und antineurodegenerativ wirken. (1)

CURCUMIN

Antiproliferativ

Antiinflammatorisch

Antineurodegenerativ

Hypoglykämisch

Antioxidativ

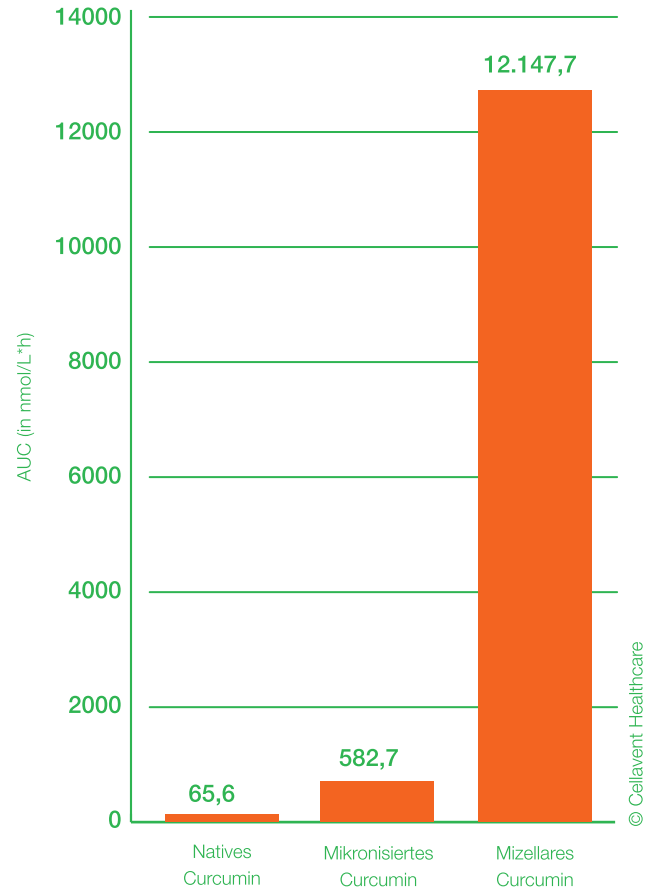
Antiangiogenetisch

Ein Teil dieser Ergebnisse konnte mittlerweile bereits in Humanstudien reproduziert werden. Dabei wird die Wirkung jedoch wesentlich durch die geringe Bioverfügbarkeit von Curcumin limitiert. In Reinform oral zugeführt wird Curcumin schlecht resorbiert und unterliegt einer raschen hepatischen Metabolisierung und Eliminierung. (2) Studien mit positiven Ergebnissen waren daher bislang auf hohe Dosierungen angewiesen. Auch wenn Curcumin in Dosierungen von bis zu 12 g am Tag als sicher und gut verträglich gilt (3), existiert daher großes Interesse an Methoden zur Reduktion der effektiven therapeutischen Dosierung.

Aus diesem Grund wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Darreichungsformen zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit erprobt. Die bis heute effektivste Methode ist die Darreichung von Curcumin in Form sogenannter Mizellen.

In einer randomisierten, klinischen Crossover-Studie von Schiborr et al. aus dem Jahr 2014 erhielten 23 gesunde Probanden je 500 mg Curcuminoide in nativer, mikronisierter, oder mizellarer Form. Dabei war die relative Bioverfügbarkeit des mizellaren Curcumins, gemessen als Area under the curve (AUC) der Plasmakonzentration, durchschnittlich gegenüber dem nativen Curcumin um den Faktor 185 gesteigert. (4)

RELATIVE BIOVERFÜGBARKEIT VON CURCUMIN



Vergleich der Area under the curve (AUC) der Plasmakonzentration nach der Einnahme von 500 mg Curcuminoiden in nativer, mikronisierter, oder mizellarer Form

Im Rahmen einer weiteren Studie derselben Arbeitsgruppe von 2016 schaffte man es erstmals bei Einnahme von 294 mg mizellaren Curcuminoiden über einen Zeitraum von sechs Wochen die schnelle Metabolisierung zu überwinden und einen Nüchtern-Plasma-Curcuminoid-Spiegel zu generieren. Die Autoren resümierten, dass eine regelmäßige Einnahme von mizellarem Curcumin zu einer Akkumulation und dadurch potentiell zu einer optimierten Wirkdauer führen könnte. (5) Aufgrund dieser Ergebnisse zählt mizellares Curcumin aktuell zu den mit Abstand vielversprechendsten Kandidaten für eine therapeutische Anwendung von Curcuminoiden.

Im Folgenden haben wir einige ausgewählte Studienergebnisse aus verschiedenen Fachbereichen zusammengestellt, die einen Einblick in mögliche, zukünftige Anwendungsgebiete von Curcumin geben.

Reduktion chronisch-systemischer Entzündungen

Chronische Entzündungen, auch bekannt als systemische, oder subklinische Entzündungen, bezeichnen lang andauernde Immunreaktionen mit chronischer Freisetzung von Entzündungsmediatoren als Antwort auf einen anhaltenden, schädlichen Reiz. Derartige Entzündungen sind unter anderem assoziiert mit Arteriosklerose, Diabetes mellitus Typ II, Arthritis, Pankreatitis, Krebs, sowie verschiedenen metabolischen und neurodegenerativen Erkrankungen. (6)

Curcumin hat sich in zahlreichen vorklinischen Arbeiten wiederholt durch sein ausgeprägtes antiinflammatorisches und antioxidatives Potenzial hervorragen und gilt daher als vielversprechender Kandidat für die therapeutische Anwendung bei verschiedensten entzündungsassoziierten Krankheitsbildern. Die möglichen Wirkmechanismen, über die Curcumin Entzündungen hemmt, umfassen dabei eine reduzierte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies mit daraus resultierender verminderter Aktivität von NF κ B und eine direkte Bindung von TNF- α . (6)

Aufgrund dieser vorklinischen Ergebnisse wurde Curcumin unter anderem in zwei Metaanalysen im Hinblick auf seinen Einfluss auf die Konzentration verschiedener Zytokine untersucht. Die beiden Arbeiten wurden 2016 im Abstand von wenigen Monaten publiziert.

Derosa et al. untersuchten den Einfluss von Curcumin auf die Konzentration von zirkulierendem Interleukin-6 (IL-6). Dabei wurden neun klinische Studien mit insgesamt 609 Probanden in der Metaanalyse berücksichtigt:

- Curcumin war signifikant effektiv bei der Reduktion der Konzentration von zirkulierendem IL-6 verglichen mit den Kontrollgruppen (Gewichtete Mittelwert-Differenz: 0,6 pg/ml; 95 % KI: 1,06, 0,14)
- Eine Meta-Regression zeigte eine Assoziation zwischen der Senkung der IL-6-Konzentration und der IL-6-Ausgangskonzentration der Probanden (Gradient: 0,51; 95 %: 0,80, 0,23), jedoch keinen Zusammenhang mit der Dosierung, bzw. der Interventionsdauer (7)

Sahebkar et al. befassten sich wiederum mit der Wirkung von Curcumin auf die Konzentration des Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α). In ihre Metaanalyse wurden insgesamt acht klinische Studien mit 549 Probanden einbezogen. Dabei kam man zu folgendem Ergebnis:

- Curcumin war signifikant effektiv bei der Reduktion der Konzentration von zirkulierendem TNF- α verglichen mit den Kontrollgruppen (Gewichtete Mittelwert-Differenz: 4,69 pg/ml; 95 % KI: 7,1, 2, 28)
- Eine Meta-Regression zeigte keine Assoziation zwischen der Senkung der TNF- α Konzentration und der Dosierung, bzw. Interventionsdauer (8)

Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

Die mitunter am besten etablierten Anwendungsbereiche von Curcumin sind rheumatisch-entzündliche Erkrankungen, allen voran rheumatoide Arthritis und Arthrose. Dabei kommt Curcumin vor allem im Rahmen der symptomatischen Therapie zur Reduktion von Entzündungen und Schmerzen zum Einsatz.

Eine Metaanalyse von 2016 zum Einfluss von Curcumin auf die Symptome von rheumatoider Arthritis und Arthrose untersuchte sechs klinische Studien mit insgesamt 780 Probanden. Folgende Ergebnisse konnten dokumentiert werden:

- Der VAS-Pain-Score war in den Curcumin-Gruppen signifikant geringer als in den Placebo-Gruppen (mittlere Diff.: -2,04; 95 % KI: -2,85, -1,24)
- Der kombinierte VAS- und WOMAC-Score war in den Curcumin-Gruppen signifikant geringer als in den Placebo-Gruppen (mittlere Diff.: -15,26; 95 % KI: -26,94, -3,77)
- Der kombinierte VAS- und WOMAC-Score war in den Curcumin- und Analgetika-Gruppen vergleichbar (Ibuprofen, Diclofenac) (mittlere Diff.: -1,89; 95 % KI: -4,13, 0,35)

Man kam zu dem Schluss, dass Curcumin in einer Dosierung von 1000 mg pro Tag effektiver als ein Placebo und ähnlich effektiv wie verschiedene Antiphlogistika in der Therapie von rheumatoider Arthritis und Arthrose ist. (9)



Kupthiratsaikul et al. untersuchten den Einfluss von 1.200 mg Ibuprofen, oder 1.500 mg eines C.domestica-Extraktes auf die Symptomatik von Patienten mit Knie-Arthrose, gemessen als Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). Nach vier Wochen war die Symptom-Reduktion in beiden Gruppen vergleichbar. (10)

Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus Typ II und kardiovaskuläre Erkrankungen

Weitere vielversprechende Anwendungsbereiche für Curcumin sind die verschiedenen Aspekte des metabolischen Syndroms und dessen Folgeerkrankungen.

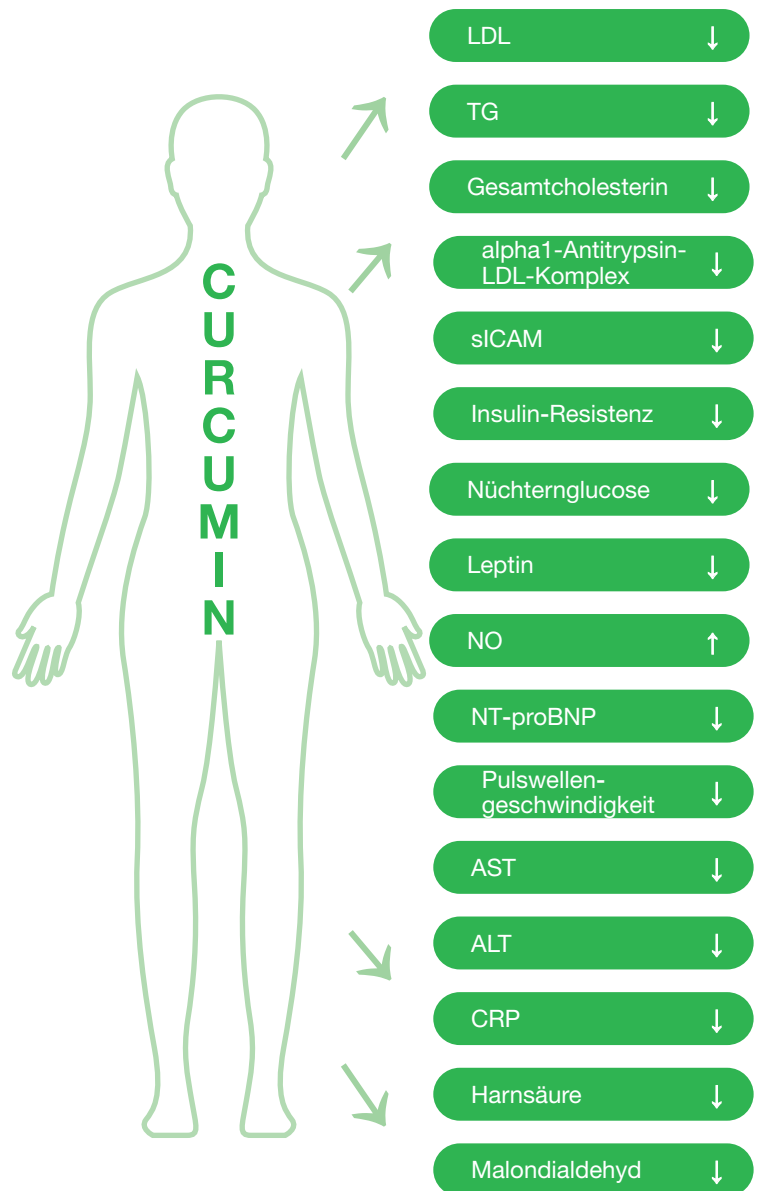
In einer Metaanalyse von 2017 wurde der Einfluss von Curcumin auf die Lipidwerte bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht. Dabei wurden sieben klinische Studien mit 649 Probanden berücksichtigt:

- Curcumin reduzierte signifikant das LDL-Cholesterin verglichen mit den Kontrollgruppen (Standard-Mittelwert-Differenz: -0,34; 95 % KI: -0,53, -0,15)
- Curcumin reduzierte signifikant die Triglyceride verglichen mit den Kontrollgruppen (Standard-Mittelwert-Differenz: -0,214; 95 % KI: -0,369, -0,059)
- Eine Subgruppen-Analyse zeigte einen zusätzlichen positiven Effekt auf das Gesamtcholesterin bei Patienten mit metabolischem Syndrom
- Als zu Grunde liegende Mechanismen werden unter anderem aufgeführt: Hemmung der Cholesterin-Synthese, Aktivierung von Lipoproteinlipase und PPAR- α/γ , sowie Reduktion der Insulin-Resistenz; einige Autoren generierten daraufhin die Hypothese, dass Curcumin zur Dosisreduktion von Lipidsenkern zum Einsatz kommen könnte (11)

Ein Literatur-Review aus dem Jahr 2018 hat sich darüber hinaus mit dem Einfluss von Curcumin auf Diabetes und diabetische Kardiomyopathie auseinandergesetzt. Dabei kam man unter Berücksichtigung von fünf klinischen Studien mit insgesamt 834 Probanden zu dem Schluss, dass Curcumin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und Prädiabetes Nüchtern-glucose, Insulin-Resistenz und Dyslipidämie reduziert und antiinflammatorische, antioxidative und antiapoptotische Wirkungen in der Pathogenese von diabetischer Kardiomyopathie zeigt. (12)

Eine weitere Metaanalyse von 2019 befasste sich mit dem Einfluss von Curcumin auf die Plasma-Transaminasen-Konzentration bei Patienten mit nicht-alkoholischer Fettleber-Erkrankung. Unter Berücksichtigung von sechs klinischen Studien mit insgesamt 315 Probanden kam man dabei zu folgendem Ergebnis:

- Curcumin war signifikant effektiver als ein Placebo bei der Reduktion von ALT (mittlere Diff.: -7,31 UL/L; 95 % KI: -13,16, -1,47) und AST (mittlere Diff.: -4,68 UL/L; 95 % KI: -8,75, -0,6)
- Eine Subgruppen-Analyse zeigte einen stärkeren Effekt bei einer Interventionsdauer von unter zwölf Wochen (ALT: mittl. Diff.: -12,71 UL/L; AST: mittl. Diff.: -7,18 U/L) (13)



© Cellavent Healthcare

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse erschien 2019 ein weiterer Literatur-Review zur möglichen therapeutischen Anwendung von Curcumin bei kardiovaskulären Erkrankungen. Neben dem bereits angeführten Einfluss auf die Lipidwerte und diverse andere Serum-Marker des metabolischen Syndroms konnte man unter anderem folgende Effekte beobachten:

- Reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Diabetes-Patienten mit Dyslipidämie
- Eine geringere Myokardinfarkt-Rate im Krankenhaus bei Patienten nach koronarer Bypass-Operation (14)

Diese Ergebnisse machen deutlich, dass Curcumin das Potenzial besitzt, im Rahmen des metabolischen Syndroms, sowie verschiedener Folgeerkrankungen zum Einsatz zu kommen, nicht zuletzt dank seiner pleiotropen Effekte und seines guten Sicherheitsprofils.

Colitis ulcerosa

Ebenfalls relativ weit verbreitet ist die Anwendung von Curcumin bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Hierzu erschien 2017 ein Literatur-Review, in dem die Ergebnisse von drei klinischen Studien mit insgesamt 184 Probanden zum Einfluss von Curcumin auf Colitis ulcerosa berücksichtigt wurden.

Die Autoren zogen dabei das Fazit, dass Curcumin effektiver als ein Placebo in der Remissions-Induktion und im Remissions-Erhalt bei Colitis ulcerosa ist. (15)

Die aktualisierte S3-Leitlinie zur Therapie von Colitis ulcerosa der deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) hat angesichts dieser Ergebnisse Curcumin als pflanzliches Heilverfahren mit Evidenzgrad 2 aufgenommen. (16)

Reizdarmsyndrom

Neben chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen stellt das Reizdarmsyndrom ein weiteres gastrointestinales Krankheitsbild dar, welches immer öfter mit Hilfe von Curcumin als begleitende Therapiemaßnahme behandelt wird. 2018 erschien eine Metaanalyse, die sich mit der Frage nach der Effektivität von Curcumin in der Therapie des Reizdarmsyndroms auseinandergesetzt hat. Dabei wurden fünf klinische Studien im Rahmen eines Literatur-Reviews berücksichtigt, von denen dann drei Studien mit insgesamt 326 Probanden in die Metaanalyse einbezogen wurden. Dabei wurden folgende Ergebnisse festgehalten:

- Curcumin zeigte einen positiven Einfluss auf die Symptome des Reizdarmsyndroms verglichen mit einem Placebo, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Standard-Mittelwert-Differenz: -0,466; 95 % KI: -1,113, 0,182)
- Die Autoren hielten fest, dass sie Curcumin aufgrund seiner Sicherheit trotzdem für eine potenziell sinnvolle Ergänzung der Therapie des Reizdarmsyndroms halten
- Als Wirkmechanismus wird die spezielle Kombination aus Entzündungshemmung, antioxidativer Wirkung und Modulation des gastrointestinalen Mikrobioms diskutiert (17)

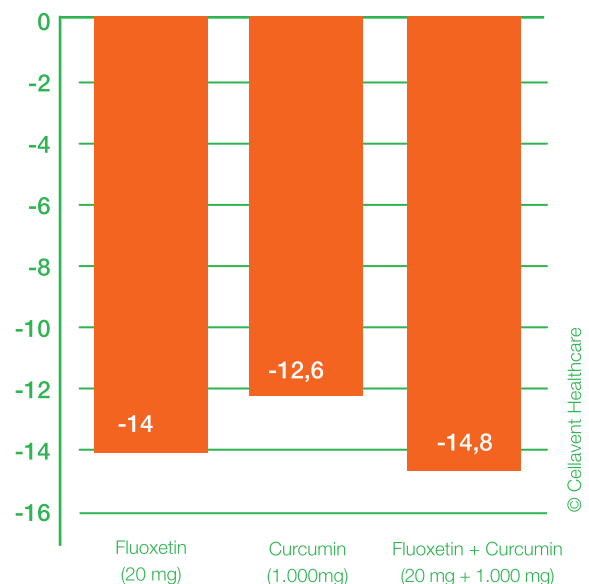
Depressionen und depressive Störungen

Zu den weniger bekannten Anwendungsbereichen für Curcumin zählen Depressionen und depressive Störungen. 2015 erschien hierzu eine Metaanalyse, in der sechs klinische Studien mit 342 Probanden involviert waren. Die Autoren kamen zu folgenden Ergebnissen:

- Curcumin war signifikant effektiv bei der Reduktion von depressiven Symptomen (Standard-Mittelwert-Differenz: -0,34; 95% KI: -0,56, -0,13)
- Eine Subgruppen-Analyse zeigte einen stärkeren Effekt bei Probanden mittleren Alters (Standard-Mittelwert-Diff.: -0,36; 95% KI: -0,59, -0,13), längerer Interventionsdauer (Standard-Mittelwert-Diff.: -0,4; 95% KI: -0,64, -0,16) und höherer Dosierung (Standard-Mittelwert-Diff.: -0,36; 95 % KI: -0,59, -0,13)
- In einer Arbeit war Curcumin in einer Dosierung von 1000 mg pro Tag genauso effektiv in der Reduktion von depressiven Symptomen wie Fluoxetin in therapeutischer Dosierung

Die Autoren schlussfolgerten, dass Curcumin aufgrund dieser Ergebnisse, und dank seines guten Sicherheitsprofils zukünftig in der Therapie von Depressionen und depressiven Störungen Verwendung finden könnte. (18)

VERÄNDERUNGEN DES HAMILTON-DEPRESSION-SCORE NACH 6 WOCHEN



Sanmukhani et al. untersuchten den Einfluss von Curcumin (1.000 mg), dem SSRI Fluoxetin (20 mg), sowie der Kombination aus beidem über sechs Wochen auf die Ausprägung depressiver Symptome bei Patienten mit typischer Depression. Die Symptomreduktion, gemessen als mittlere Abnahme des Hamilton-Depression-Score, war dabei in allen drei Gruppen vergleichbar. (19)

QUELLEN:

- 1) Noorafshan, A., & Ashkani-Esfahani, S. (2013). A review of the therapeutic effects of curcumin. *Current Pharmaceutical Design*, 19(11), 2032–2046.
- 2) Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. a., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6), 807–818. <https://doi.org/10.1021/mp700113r>
- 3) Vareed, S. K., Kakarala, M., Ruffin, M. T., Crowell, J. A., Normolle, D. P., Djuric, Z., & Brenner, D. E. (2008). Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects. *Pharmacokinetics of Curcumin Conjugate Metabolites in Healthy Human Subjects.*, 17(6), 1411–1417. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2693>
- 4) Schiborr, C., Kocher, A., Behnam, D., Jandasek, J., Toelstede, S., & Frank, J. (2014). The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Molecular Nutrition and Food Research*, 58(3), 516–527. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300724>
- 5) Kocher, A., Bohnert, L., Schiborr, C., & Frank, J. (2016). Highly bioavailable micellar curcuminoids accumulate in blood, are safe and do not reduce blood lipids and inflammation markers in moderately hyperlipidemic individuals. *Molecular Nutrition & Food Research*, 60 (7), 1555–1563. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201501034>
- 6) He, Y., Yue, Y., Zheng, X., Zhang, K., Chen, S., & Du, Z. (2015). Curcumin, inflammation, and chronic diseases: How are they linked? *Molecules*. <https://doi.org/10.3390/molecules20059183>
- 7) Derosa, G., Maffioli, P., Simental-Mendia, L. E., Bo, S., & Sahebkar, A. (2016). Effect of curcumin on circulating interleukin-6 concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological Research*, 111, 394–404. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.004>
- 8) Sahebkar, A., Cicero, A. F. G., Simental-Mendia, L. E., Aggarwal, B. B., & Gupta, S. C. (2016). Curcumin downregulates human tumor necrosis factor-alpha levels: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled
- 9) Daily, J. W., Yang, M., & Park, S. (2016). Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of Medicinal Food*, 19(8), 717–729. <https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3705>
- 10) Kuptniratsaikul, V., Dajpratham, P., Taechaarpornkul, W., Buntra-gulpoontawee, M., Lukkanapichonchut, P., Chootip, C., ... La-ongpech, S. (2014). Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: A multicenter study. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 451–458. <https://doi.org/10.2147/CIA.S58535>
- 11) Qin, S., Huang, L., Gong, J., Shen, S., Huang, J., Ren, H., & Hu, H. (2017). Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Journal*. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0293-y>
- 12) Zheng, J., Cheng, J., Zheng, S., Feng, Q., & Xiao, X. (2018). Curcumin, A Polyphenolic Curcuminoid With Its Protective Effects and Molecular Mechanisms in Diabetes and Diabetic Cardiomyopathy. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 472. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00472>
- 13) Goodarzi, R., Sabzian, K., Shishehbor, F., & Mansoori, A. (2019). Does turmeric/curcumin supplementation improve serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytotherapy Research : PTR*, 33(3), 561–570. <https://doi.org/10.1002/ptr.6270>
- 14) Li, H., Sureda, A., Devkota, H. P., Pittala, V., Barreca, D., Silva, A. S., ... Nabavi, S. M. (2019). Curcumin, the golden spice in treating cardiovascular diseases. *Biotechnology Advances*. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.01.010>
- 15) Simadibrata, M., Halimkesuma, C. C., & Suwita, B. M. (2017). Efficacy of Curcumin as Adjuvant Therapy to Induce or Maintain Remission in Ulcerative Colitis Patients: an Evidence-based Clinical Review. *Acta Medica Indonesiana*, 49(4), 363–368.
- 16) Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); AWMF-Register-Nr. 021/00
- 17) Ng, Q. X., Soh, A. Y. Sen, Loke, W., Venkatanarayanan, N., Lim, D. Y., & Yeo, W.-S. (2018). A Meta-Analysis of the Clinical Use of Curcumin for Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Journal of Clinical Medicine*, 7(10). <https://doi.org/10.3390/jcm7100298>
- 18) Al-Karawi, D., Al Mamoori, D. A., & Tayyar, Y. (2015). The role of curcumin administration in patients with major depressive disorder: mini meta-analysis of clinical trials. *Phytotherapy Research*, 183(October 2015), 175–183.
- 19) Sanmukhani, J., Satodia, V., Trivedi, J., Patel, T., Tiwari, D., Panchal, B., ... Tripathi, C. B. (2014). Efficacy and safety of curcumin in major depressive disorder: A randomized controlled trial. *Phytotherapy Research*, 28(4), 579–585. <https://doi.org/10.1002/ptr.5025>