

DOI 10.17590/20211214-121912

Curcumin in Nahrungsergänzungsmitteln: Gesundheitlich akzeptable tägliche Aufnahmemenge kann überschritten werden

Stellungnahme Nr. 040/2021 des BfR vom 14. Dezember 2021

Kurkuma oder Curcumin ist nicht nur als Gewürz oder als Lebensmittelzusatzstoff (E100) bekannt. Auch Nahrungsergänzungsmittel (NEM) können Bestandteile des Wurzelstocks der Curcuma-pflanze enthalten, oft in Form Curcumin-angereicherter Extrakte. Darüber hinaus können diesen Produkten auch Piperin oder Piperin-angereicherte Extrakte aus Pfeffer zugesetzt sein. Piperin kann die Bioverfügbarkeit von Curcumin erhöhen, so dass Curcumin besser vom Körper aufgenommen werden kann.

Im Rahmen der Bewertung von Curcumin als Lebensmittelzusatzstoff (E100) hat die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) eine akzeptable tägliche Aufnahmemenge (ADI, Acceptable Daily Intake) für Curcumin von 3 mg/kg Körpergewicht (KG) und Tag abgeleitet. Der ADI gibt die Menge eines Stoffes an, die täglich über die gesamte Lebenszeit ohne erkennbares Gesundheitsrisiko aufgenommen werden kann. Diesen Wert hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) für die Bewertung gesundheitlicher Risiken durch Curcumin in Lebensmitteln, insbesondere durch Curcumin-angereicherte NEM, zugrunde gelegt. Dabei sollte die Gesamtaufnahme von Curcumin über alle Aufnahmequellen langfristig nicht mehr als 3 mg/kg KG und Tag betragen. Curcuminquellen können neben NEM auch Lebensmittelzusatzstoffe oder Gewürze sein. Bei einer längerfristigen, auch geringfügigen Überschreitung dieses Wertes können gesundheitlich unerwünschte Wirkungen auftreten. Dies gilt vor allem für empfindliche Individuen in der Bevölkerung.

Das BfR hat insbesondere untersucht, wie die gesundheitlichen Risiken beim Verzehr von Curcumin-haltigen NEM zu beurteilen sind, denen zusätzlich Piperin zugesetzt wurde, um die Bioverfügbarkeit von Curcumin zu erhöhen. Da sich derartige Produkte in ihrer genauen Zusammensetzung aber stark unterscheiden können, ist eine pauschale Bewertung aus Sicht des BfR nicht möglich. Eine Bewertung sollte immer anhand eines konkreten Produkts mit bekannter Zusammensetzung erfolgen. Es wird in diesem Zusammenhang zudem grundsätzlicher Forschungsbedarf hinsichtlich der Toxizität von Curcumin-haltigen Zubereitungen mit verbesserter Bioverfügbarkeit gesehen. Ein Aspekt ist dabei die Frage nach einer möglichen leberschädigenden Wirkung dieser Produkte, die bislang noch nicht ausreichend beantwortet werden kann. Potenziell leberschädigende Effekte wurden bei Curcumin-haltigen Produkten mit verbesserter Bioverfügbarkeit, oft durch Zusatz von Piperin, zwar bereits beobachtet. Zum Teil enthielten diese Produkte aber auch weitere Bestandteile, die ebenfalls dafür (mit)verantwortlich sein könnten.

1 Gegenstand der Bewertung

Von den Lebensmittelüberwachungsbehörden der Länder sind immer wieder Nahrungsergänzungsmittel (NEM) zu beurteilen, die Curcumin-angereicherte Extrakte aus dem Curcumawurzelstock – zum Teil in Verbindung mit Piperin bzw. Piperin-angereicherten Extrakten aus Pfeffer – enthalten.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist der Frage nachgegangen, inwieweit die gesundheitliche Bewertung für Curcumin angepasst werden muss, sobald Produkten Piperin zugesetzt ist, das die Bioverfügbarkeit von Curcumin erhöht. Dazu ergänzend hat das BfR mögliche unerwünschte Wirkungen bei der Überschreitung der akzeptablen täglichen Aufnahmemenge (Acceptable Daily Intake – ADI) bewertet.

2 Ergebnis

Das Gefährdungspotenzial von Curcumin¹ wurde in der Vergangenheit bereits durch verschiedene wissenschaftliche Gremien, insbesondere im Rahmen der Zulassung von Curcumin als Lebensmittelzusatzstoff, bewertet. Von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) wurde dabei ein ADI (*Acceptable Daily Intake*) von 3 mg/kg Körpergewicht (KG) und Tag abgeleitet.

Die möglichen gesundheitlichen Risiken durch Aufnahme von Piperin wurden bereits im Rahmen früherer Stellungnahmen des BfR bewertet (Ziegenhagen *et al.* 2021). Aus Sicht des BfR sollte bei der toxikologischen Beurteilung von Curcumin-angereicherten Produkten der von der EFSA abgeleitete ADI als wesentlicher Parameter herangezogen werden. Der ADI gibt die Menge eines Stoffes an, die täglich über die gesamte Lebenszeit ohne erkennbares Gesundheitsrisiko oral aufgenommen werden kann. Entsprechend sollte die Aufnahme von Curcumin über alle Quellen langfristig nicht mehr als 3 mg/kg KG und Tag betragen. Bei einer längerfristigen Überschreitung (auch geringfügig) ist das Auftreten gesundheitlich unerwünschter Wirkungen, insbesondere bei empfindlichen Individuen innerhalb der Bevölkerung, aus toxikologischer Sicht in Betracht zu ziehen.

Zudem ergibt sich aus toxikologischer Sicht folgendes:

- Berücksichtigt man, dass laut Schätzung der EFSA – insbesondere über die Verwendung von Curcumin als Lebensmittelzusatzstoff – bspw. bei Erwachsenen mittlere Aufnahmemengen von 0,2-0,4 mg/kg KG und Tag erreicht werden könnten, so müsste die akzeptable Aufnahmemenge über Nahrungsergänzungsmittel entsprechend angepasst werden, da für den Vergleich mit dem ADI die Aufnahme über alle Quellen zu berücksichtigen ist. Auch bei Produkten mit verbesserter Bioverfügbarkeit von Curcumin ist eine Überschreitung des ADI aus toxikologischer Sicht grundsätzlich unerwünscht. Allerdings gilt bei diesen Präparaten, dass bei einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit grundsätzlich auch eine Zunahme der Toxizität in Betracht gezogen werden muss. Die Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Curcumin durch Piperin kann aber sehr unterschiedlich ausgeprägt sein, in Abhängigkeit von der Dosis sowie dem Dosis-Verhältnis zwischen Curcumin und Piperin. Zudem kann die Bioverfügbarkeit von Curcumin auch durch weitere technologische Verfahren (zusätzlich) gesteigert werden. Es lässt sich daher nicht allgemeingültig angeben, in welchem Maß der ADI bei Kombinationspräparaten nach unten angepasst werden sollte. Bei diesen Produkten sollte aus Sicht des BfR daher im Einzelfall geprüft werden, ob der abgeleitete ADI ein hinreichendes Schutzniveau sicherstellen kann oder ob aufgrund einer deutlichen Erhöhung der Bioverfügbarkeit eine Anpassung des ADI nach unten erfolgen sollte. Dies ist abhängig von der genauen Zusammensetzung des jeweiligen Produkts sowie den Herstellungsbedingungen und der Formulierung.

¹ Die Bezeichnung Curcumin wird in dieser Stellungnahme i. d. R. für Curcumin-angereicherte Extrakte verwendet, von denen bekannt oder zumindest anzunehmen ist, dass sie einen Curcuminoidgehalt von mindestens 90 % aufweisen und weitgehend mit dem Lebensmittelzusatzstoff E100 vergleichbar sind.

- Neben dem für die Ableitung des ADI herangezogenen Endpunkt liefern neuere Fallberichte Hinweise auf potenziell leberschädigende Wirkungen von Curcumin-haltigen Präparaten. Diese Effekte wurden zumeist bei Präparaten mit verbesserter Bioverfügbarkeit, oft durch Zusatz von Piperin, beobachtet. Zum Teil enthielten die Präparate aber auch weitere Bestandteile, die ebenfalls für die beobachteten Effekte (mit)verantwortlich sein könnten. Während die meisten Fälle bei Aufnahmemengen an Curcumin oberhalb des ADI beobachtet wurden, scheinen nach derzeitigem Kenntnisstand einige Fälle auch bei geringeren Dosen aufgetreten zu sein. In einigen Fallberichten wurde ein Kausalzusammenhang zwischen der Aufnahme der Produkte und den beobachteten Wirkungen für wahrscheinlich angesehen. Allerdings lässt sich aus den insgesamt verfügbaren Daten kein Kausalzusammenhang zwischen der Aufnahme an Curcumin und den beobachteten Wirkungen ableiten. Eine abschließende Bewertung der Relevanz dieser Berichte ist daher auf dieser Datenbasis nicht möglich.

Aus Sicht des BfR besteht weiterer Forschungsbedarf hinsichtlich der Toxizität von Curcumin-haltigen Zubereitungen mit verbesserter Bioverfügbarkeit – u. a. auch mit Blick auf die potenzielle Hepatotoxizität dieser Präparate. Dabei sind u. a. die Hersteller in der Verantwortung, die Sicherheit ihrer Produkte durch geeignete Untersuchungen zu prüfen.

3 Begründung

3.1 Risikobewertung

3.1.1 Agens

Curcuminoide sind Pflanzeninhaltsstoffe, die in den Wurzelstöcken verschiedener Gelbwurzwegewächse, wie *Curcuma longa* L. und *Curcuma xanthorrhiza* Roxb., vorkommen. Der Curcuma-Wurzelstock enthält etwa 1-5 % Curcuminoide, wobei die chemisch definierte Substanz Curcumin die Hauptkomponente darstellt (Hänsel & Sticher 2007). Gemäß den Angaben in einer Übersichtsarbeit von Ahmed & Gilani macht die Substanz Curcumin dabei mit ca. 75-80 % den Hauptanteil aus, während die weiteren Curcuminoide Demethoxycurcumin (DMC, ca. 15-20 %) und Bisdemethoxycurcumin (BDMC, 3-5 %) weitaus geringere Anteile darstellen (Ahmed & Gilani 2014). Bei Curcumin handelt es sich um die chemisch definierte Verbindung (E,E)-1,7-Bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadien-3,5-dion. Daneben werden z. T. aber auch der gemahlene Curcuma-Wurzelstock sowie daraus hergestellte Extrakte oder Extraktfraktionen als Curcumin bezeichnet (Gemeinsame Expertenkommission 2020). Zudem wird unter dem Begriff Curcumin, genauer „Kurkumin“, der nach Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 zugelassene Lebensmittelfarbstoff E100 verstanden, bei dem es sich um einen gereinigten Extrakt aus dem Rhizom von *Curcuma longa* handelt. Nach Verordnung (EU) 231/2012 muss der zugelassene Zusatzstoff bestimmte Spezifikationen erfüllen, wobei u. a. ein Curcuminoidgehalt von 90 % gefordert wird.

Die in NEM eingesetzten Curcumin-angereicherten Extrakte können sich in ihrer genauen Zusammensetzung deutlich unterscheiden, bspw. aufgrund unterschiedlicher Herstellungsverfahren. Im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme wird zur Verallgemeinerung von der vereinfachten Annahme ausgegangen, dass die in NEM eingesetzten Extrakte prinzipiell mit dem als Lebensmittelzusatzstoff eingesetzten Extrakt vergleichbar sind – es sich also um eine Mischung der o. g. Curcuminoide mit einem Curcuminoidgehalt von mindestens 90 % handelt. Zur Vereinfachung wird im Folgenden nur

noch von Curcumin gesprochen, wobei ein entsprechender Curcuminoid-angereicherter Extrakt gemeint ist.

Piperin ist ein natürlicher Inhaltsstoff insbesondere von *Piper nigrum* (schwarzem Pfeffer) (Hänsel & Sticher 2007).

3.1.2 Gefährdungspotenzial

3.1.2.1 Curcumin

Das Gefährdungspotenzial von Curcumin wurde in der Vergangenheit bereits durch verschiedene wissenschaftliche Gremien, insbesondere im Rahmen der Zulassung als Lebensmittelzusatzstoff, bewertet.

Tierexperimentelle Daten

In einer Bewertung des „Gemeinsamen FAO/WHO-Sachverständigenausschusses für Lebensmittelzusatzstoffe“ (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives – JECFA*) aus dem Jahr 2004 wurde eine verminderte Körpergewichtszunahme in der F2-Generation in einer Zweigenerationsfütterungsstudie an Ratten (Ganiger *et al.* 2007) als sensitivster adverser Endpunkt angesehen. Die Effekte wurden in der höchsten Dosisgruppe (entsprechend 850-1100 mg/kg Körpergewicht (KG) und Tag) beobachtet. Die mittlere getestete Dosisgruppe (250-320 mg/kg KG und Tag) wurde als „NOEL“ (*No Observed Effect Level*) identifiziert. Unter Anwendung eines Faktors von 100 leitete JECFA einen ADI (*Acceptable Daily Intake*) von 0-3 mg/kg KG und Tag ab (JECFA 2004). Der ADI gibt die Menge eines Stoffes an, die täglich über die gesamte Lebenszeit ohne erkennbares Gesundheitsrisiko oral aufgenommen werden kann.

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) stimmte in ihrer Neubewertung des Lebensmittelzusatzstoffs E100 „Kurkumin“ aus dem Jahr 2010 mit den Schlussfolgerungen von JECFA überein und hat auf Grundlage der gleichen Studiendaten den ADI von 3 mg/kg KG und Tag bestätigt (EFSA 2010). Eine neuere Bewertung der EFSA aus dem Jahr 2020 im Zusammenhang mit der Bewertung von Curcuma-Extrakten als Futtermittelzusatzstoff bestätigte den NOEL von 250-320 mg/kg KG für Curcumin-angereicherte Extrakte basierend auf den o. g. Studiendaten ebenfalls (EFSA 2020).

Beobachtungen in klinischen Interventionsstudien am Menschen

Die verfügbaren Humandaten zeichnen ein widersprüchliches Bild. Während in Fallberichten leberschädigende Wirkungen beschrieben wurden, die mit der Einnahme Curcumin-haltiger Präparate in Verbindung zu stehen scheinen (s. Abschnitt „Fallberichte“) wurden in klinischen Studien, in denen Curcumin zum Teil in hohen Dosen von mehreren Gramm pro Proband und Tag über einen Zeitraum von mehreren Monaten eingenommen wurde, höchstens leicht ausgeprägte unerwünschte Wirkungen – bspw. gastrointestinale Beschwerden – beobachtet (EFSA 2010; EFSA 2020; Gemeinsame Expertenkommission 2020). Gemäß einer Auswertung von Lukefahr *et al.* (2018) sind Veränderungen bei Leberfunktionstests (z. B. Transaminasen) auch in klinischen Interventionsstudien mit einer Inzidenz von 5 % aufgetreten (Lukefahr *et al.* 2018). Es wurde postuliert, dass es sich bei den beobachteten leberschädigenden Effekten um eine idiosynkratische Wirkung handeln könnte, bei der kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Dosis und Effektstärke besteht (Lukefahr *et al.* 2018; Lombardi *et al.* 2020). Eine idiosynkratische Wirkung beschreibt die meist angeborene Überempfindlichkeit gegenüber gewissen Stoffen. Die in den klinischen Studien beobachteten Hinweise auf ein mögliches leberschädigendes Potenzial sind aber

aufgrund des Designs der Studien sowie der geringen Inzidenz als wenig belastbar anzusehen.

Fallberichte

Die Verdachtsfälle von möglichen leberschädigenden Wirkungen wurden überwiegend nach Einnahme von Präparaten mit verbesserter Bioverfügbarkeit beobachtet. Dabei gibt es einzelne Berichte über Verdachtsfälle aus mehreren Ländern (u. a. aus den USA und Australien) sowie Berichte von mehreren in Italien aufgetretenen Verdachtsfällen, die über das dort eingerichtete Phytovigilanzsystem erfasst worden sind (Lombardi *et al.* 2020; Menniti-Ippolito *et al.* 2020).

So wird in der Arbeit von Menniti-Ippolito *et al.* (2020) eine Fallserie mit insgesamt 28 in Italien aufgetretenen Verdachtsfällen von akuter Hepatitis beschrieben, die im Zusammenhang mit der Einnahme Curcumin-haltiger Produkte beobachtet wurden (Menniti-Ippolito *et al.* 2020). Das mediane Alter der betroffenen Personen lag bei 55 Jahren (Spanne: 27-71 Jahre). Überwiegend waren Frauen betroffen. Im Regelfall handelte es sich bei den Produkten um Kombinationspräparate, in denen neben zumeist hochdosiertem Curcumin auch weitere pflanzliche Inhaltsstoffe, häufig Piperin oder auch Kombinationen verschiedener pflanzlicher Inhaltsstoffe, enthalten waren. Nur für wenige der berichteten Fälle ist bekannt, dass keine weiteren Arzneimittel eingenommen wurden, während in der Mehrzahl der Fälle entweder auch andere Arzneimittel eingenommen wurden oder aber keine diesbezüglichen Informationen vorliegen. Die Einnahmedauer bis zum Auftreten der Beschwerden lag zwischen 8 Tagen und 8 Monaten. Für 18 Verdachtsfälle konnte die Curcuminaufnahme geschätzt werden. Sie lag zwischen 40 und 1425 mg pro Tag – genauere Angaben bezogen auf das Körpergewicht lassen sich dieser Arbeit nicht entnehmen. In zwei Dritteln der berichteten Verdachtsfälle lag die Aufnahmemenge aber laut den Autoren um etwa 1,6- bis 7-fach über dem ADI.

In einer Arbeit von Lombardi *et al.* (2020) werden sieben in der Toskana aufgetretene Verdachtsfälle beschrieben. In vier der sieben Verdachtsfälle enthielten die Präparate neben Curcumin auch Piperin, teilweise waren auch andere pflanzliche Inhaltsstoffe enthalten. Bei diesen Verdachtsfällen lag die geschätzte Tagesaufnahme an Curcumin zwischen 250 und 1812,5 mg, die über einen Zeitraum zwischen 2 und 8 Wochen eingenommen wurden. Bei dem Verdachtsfall mit der geringsten Tagesaufnahmemenge war auch das Körpergewicht der Patientin angegeben. Die eingenommene Dosis von 250 mg entspricht bei dem Körpergewicht von 60 kg somit rund 4 mg/kg KG und liegt damit knapp über dem ADI für Curcumin. Allerdings war bspw. in diesem Kombinationspräparat neben Curcumin auch Weihrauchextrakt und eine Rotalgenzubereitung enthalten. Neben den beschriebenen Verdachtsfällen aus dem italienischen Phytovigilanzsystem werden in der Arbeit von Lombardi *et al.* 13 Fallberichte mit insgesamt 23 Verdachtsfällen aus der wissenschaftlichen Literatur zusammengefasst. Bei diesen wurden die Symptome nach einer Einnahmezeit zwischen 2 Wochen und 10 Monaten beobachtet (Lombardi *et al.* 2020).

Grundsätzlich waren bei den meisten beobachteten Verdachtsfällen neben einem Anstieg von Leberenzymen häufig auch typische klinische Symptome einer Leberschädigung (z. B. Gelbsucht, dunkel verfärbter Urin) zu registrieren. In einzelnen Verdachtsfällen entnommene Leberbiopsien ergaben die Diagnose einer akuten Hepatitis (Lombardi *et al.* 2020; Menniti-Ippolito *et al.* 2020). Die eingenommenen Dosen sind nur bei einigen der Fälle dokumentiert. Eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung lässt sich aus den Fallberichten nicht ableiten.

In den meisten der beschriebenen Verdachtsfälle verschwanden die Symptome nach dem Absetzen der Curcumin-haltigen Produkte. In einem Fall wurde nach „Re-challenge“ mit dem Produkt eine Verschlechterung beobachtet, die nach dem erneuten Absetzen wieder

rückläufig war. In einigen Arbeiten wurde ein Kausalzusammenhang zwischen der Einnahme der Produkte sowie dem Auftreten der Beschwerden für möglich oder wahrscheinlich angesehen, (Lombardi *et al.* 2020; Menniti-Ippolito *et al.* 2020). Dabei bleibt die genaue Ursache aber unbekannt. So könnten neben dem enthaltenen Curcumin auch weitere Faktoren für die hepatotoxischen Effekte (mit)verantwortlich sein. Da die meisten der betroffenen Personen auch Arzneimittel (z. T. mehrere) eingenommen haben, könnten auch Interaktionen zwischen Curcumin und/oder Piperin und den jeweiligen Arzneistoffen zu der leberschädigenden Wirkung geführt oder beigetragen haben. Auch die bei einigen Präparaten enthaltenen weiteren pflanzlichen Inhaltsstoffe könnten für die beobachteten Effekte (mit)verantwortlich sein. Zudem können auch Präparate, die nur Curcuma-Extrakte enthalten, aufgrund unterschiedlicher Herstellungsmethoden verschieden zusammengesetzt sein und neben Curcumin auch weitere Inhaltsstoffe der Curcuma-Wurzel in unterschiedlicher Zusammensetzung enthalten.

Im Gesamtbild liefern die Verdachtsfallberichte erste Hinweise, dass es durch Einnahme Curcumin-haltiger Präparate – insbesondere bei Präparaten mit verbesserter Bioverfügbarkeit – zu leberschädigenden Wirkungen kommen könnte. Diese wurden zumeist bei Einnahmemengen oberhalb des ADI beobachtet, können aber – u. U. aufgrund der verbesserten Bioverfügbarkeit bei entsprechenden Präparaten – in Einzelfällen sogar bei noch geringeren Dosen auftreten. Eine abschließende Bewertung der Relevanz dieser Berichte ist daher auf dieser Datenbasis nicht möglich.

3.1.2.2 Einfluss von Piperin auf die Bioverfügbarkeit von Curcumin

Der Naturstoff Piperin besitzt eine eigene toxikologische Relevanz. Das BfR hatte die möglichen gesundheitlichen Risiken durch Aufnahme von Piperin bereits im Rahmen früherer Stellungnahmen bewertet (Ziegenhagen *et al.* 2021). Im Rahmen seiner Bewertungen gelangte das BfR zu dem Ergebnis, dass eine tägliche Zufuhrmenge von 2 mg pro Person und Tag (in Form von isoliertem oder angereichertem Piperin als Bolus) bei Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg nicht überschritten werden sollte. Zudem kann der Zusatz von Piperin, beispielsweise in Form von Piperin-angereicherten Extrakten aus Pfeffer, auch zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Curcumin führen. In der vorliegenden Stellungnahme wird daher der Einfluss von Piperin auf die Risiken von Curcumin durch Erhöhung der Bioverfügbarkeit adressiert. Fragen, ob die für Piperin beschriebenen Effekte (Veränderung der Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen oder anderen Substanzen als Curcumin, maternale und paternale reproduktionstoxische Wirkungen) durch eine Kombination von Piperin mit Curcumin beeinflusst werden können, sind nicht Gegenstand dieser Bewertung.

Der Einfluss von Piperin auf die Bioverfügbarkeit von Curcumin wurde u. a. in einer Arbeit von Shoba *et al.* untersucht. In dieser Studie erhielten sowohl Ratten als auch menschliche Probanden einmalig entweder nur Curcumin (Ratten: 2 g Curcumin/kg KG; Probanden: 2 g Curcumin/Proband) oder Curcumin in Kombination mit Piperin (Ratte: 2 g Curcumin/kg KG + 20 mg Piperin/kg KG; Probanden: 2 g Curcumin/Proband + 20 mg Piperin/Proband). Durch die begleitende Gabe von Piperin wurde die Bioverfügbarkeit von Curcumin bei den Ratten um etwa den Faktor 1,5 erhöht, bei den Probanden stieg die Bioverfügbarkeit bei gleichzeitiger Aufnahme von Piperin hingegen um etwa Faktor 20 an. Die unterschiedlich starke Erhöhung bei Ratte und Mensch könnte dabei u. a. durch die deutlich unterschiedliche Dosierung bezogen auf das Körpergewicht zustande gekommen sein (Shoba *et al.* 1998). In einer Arbeit von Zeng *et al.* wurde der Einfluss von Piperin auf die Bioverfügbarkeit von Curcumin an Ratten untersucht. Bei zeitgleicher Applikation von 200 mg Curcumin/kg KG in Verbindung mit verschiedenen Dosierungen von Piperin (2-200 mg/kg KG) wurde je nach Piperindosis ein Anstieg der Bioverfügbarkeit um den Faktor 1,2 bis 1,7 beobachtet (Zeng *et al.* 2017). In einer Arbeit von Suresh und Srinivasan wurde bei gleichzeitiger Gabe von 500

mg Curcumin/kg KG mit 20 mg Piperin/kg KG an Ratten gegenüber der alleinigen Gabe von Curcumin keine Erhöhung der Bioverfügbarkeit des Curcumins festgestellt (Suresh & Srinivasan 2010). In einer weiteren humanen Interventionsstudie, bei der die Probanden entweder 2 g Curcumin/Proband oder 2 g Curcumin/Proband plus 5 mg Piperin/Proband erhielten, wurde im Gegensatz zu der Studie von Shoba *et al.* (1998) lediglich ein Anstieg der Bioverfügbarkeit um etwa den Faktor zwei beobachtet (Anand *et al.* 2007). Es ist somit anzunehmen, dass das Ausmaß der Bioverfügbarkeitserhöhung von Curcumin durch gleichzeitige Aufnahme von Piperin deutlichen Schwankungen unterliegen kann. Zudem ist anzumerken, dass durch weitere technologische Maßnahmen (bspw. nanonisiertes Curcumin, mizellare Formulierungen) ebenfalls eine deutliche Steigerung der Bioverfügbarkeit von Curcumin erreicht werden kann. So scheint bspw. durch mizellare Formulierungen eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit des Curcumins um mehr als Faktor 100 möglich zu sein (Gemeinsame Expertenkommission 2020). Entsprechende Verfahren werden zum Teil außerdem in Kombination eingesetzt. Dabei werden bspw. Nanoemulsionen von Curcumin und Piperin genutzt. Diese Kombination scheint die Bioverfügbarkeit von Curcumin deutlich stärker erhöhen zu können als der Zusatz von Piperin allein (Liu *et al.* 2020).

Es lässt sich daher nicht verallgemeinernd beurteilen, ob und in welchem Maß der Zusatz von Piperin bei einem bestimmten Produkt die Bioverfügbarkeit von Curcumin erhöht. Da neben dem Zusatz von Piperin auch weitere technologische Faktoren die Bioverfügbarkeit von Curcumin beeinflussen können, lässt sich der Einfluss nur im Einzelfall für ein bestimmtes Produkt beurteilen. Dabei muss aufgrund der höheren systemischen Bioverfügbarkeit prinzipiell eine Zunahme der Toxizität in Betracht gezogen werden.

3.1.3 Exposition

Im Rahmen dieser Stellungnahme wurden exemplarisch zwei Gutachten von Landesuntersuchungsbehörden übermittelt. Bei den darin beurteilten Produkten handelt es sich gemäß Deklaration in beiden Fällen um Nahrungsergänzungsmitteln (NEM). Bei dem ersten Produkt war laut Deklaration ein Curcumingehalt von 646 mg pro Tagesdosis und ein Piperingehalt von 10 mg pro Tagesdosis ausgewiesen. Durch das Landesuntersuchungsamt wurde ein Curcumingehalt (analytisch ermittelt als Gesamtgehalt der drei Hauptcurcuminoide der Curcumawurzel: Curcumin, DMC und BDMC) ermittelt, der bei Berücksichtigung der ausgewiesenen Verzehrsempfehlung einer Tagesdosis von 583 mg entspricht. Der bestimmte Piperingehalt würde zu einer Tagesaufnahmemenge von 10,3 mg führen. Für eine 70 kg schwere Person würde das einer Tagesdosis von etwa 8,3 mg Curcumin/kg KG und 0,15 mg Piperin/kg KG entsprechen. Bei dem zweiten bewerteten Produkt würden mit der empfohlenen Verzehrsmenge laut Gutachten mindestens 428 mg Curcumin sowie 9,6 mg Piperin aufgenommen, was bei Annahme eines Körpergewichtes von 70 kg einer Tagesdosis von 6,1 mg Curcumin/kg KG und 0,14 mg Piperin/kg KG entspricht.

Bei anderen als NEM vermarkteten Produkten können die Gehalte an Curcumin und Piperin abweichen. Dem BfR liegen hierzu keine repräsentativen Daten vor.

Hinsichtlich der Exposition ist weiterhin zu bedenken, dass eine Aufnahme von Curcumin auch über weitere Lebensmittel erfolgen kann. Zum einen kann Curcumin über Gewürze, die Curcuma-Wurzelstock enthalten, aufgenommen werden. Zum anderen ergibt sich eine Exposition durch die Verwendung von Curcumin als Lebensmittelzusatzstoff. Die EFSA hat im Jahr 2014 eine Expositionsschätzung für den Lebensmittelzusatzstoff E100 durchgeführt. Die Expositionsschätzung erfolgte nicht auf Basis realer Gehaltsdaten, sondern auf Grundlage von Verwendungsmengen des Zusatzstoffes, die von der Industrie übermittelt wurden. Zudem wurden auch natürliche Quellen berücksichtigt. Diese hatten aber keinen

weiteren Einfluss auf die geschätzten Aufnahmemengen. Die EFSA gelangte zu dem Ergebnis, dass über die Verwendung von E100 mittlere Aufnahmemengen von 0,4-2,0 mg/kg KG bei Kleinkindern, 0,6-1,6 mg/kg KG bei Kindern, 0,2-0,9 mg/kg KG bei Jugendlichen, 0,2-0,6 mg/kg KG bei Erwachsenen und 0,1-0,4 mg/kg KG bei Älteren (> 65 Jahre) sowie maximale Aufnahmemengen von 1,4-3,3 mg/kg KG bei Kleinkindern, 1,2-3,4 mg/kg KG bei Kindern, 0,7-2,3 mg/kg KG bei Jugendlichen, 0,4-1,5 mg/kg KG bei Erwachsenen und 0,3-0,9 mg/kg KG bei Älteren (> 65 Jahre) erreicht werden könnten (EFSA 2014).

3.1.4 Risikocharakterisierung

Bei der toxikologischen Beurteilung von Curcumin-angereicherten Produkten ist der von der EFSA abgeleitete ADI von 3 mg/kg KG und Tag als ein wesentlicher Parameter heranzuziehen.

Curcumin-angereicherte Produkte

Bereits über die Verwendung von E100 können nach einer Schätzung der EFSA mittlere Aufnahmemengen von 0,2-0,9 mg/kg KG bei Jugendlichen, 0,2-0,6 mg/kg KG bei Erwachsenen und 0,1-0,4 mg/kg KG bei Älteren (> 65 Jahre) sowie maximale Aufnahmemengen von 0,7-2,3 mg/kg KG bei Jugendlichen, 0,4-1,5 mg/kg KG bei Erwachsenen und 0,3-0,9 mg/kg KG bei Älteren (> 65 Jahre) erreicht werden (EFSA 2014). Bei dem ersten oben beschriebenen Produkt wurde ein Curcumingehalt von 583 mg pro empfohlener Tagesdosis und ein Piperingehalt von 10,3 mg pro empfohlener Tagesdosis gemessen. Für eine 70 kg schwere Person würde das einer zusätzlichen Tagesdosis von etwa 8,3 mg Curcumin/kg KG und 0,15 mg Piperin/kg KG entsprechen. Bei dem zweiten Produkt würde mit der empfohlenen Verzehrsmenge laut Gutachten mindestens 428 mg Curcumin sowie 9,6 mg Piperin aufgenommen, was bei Annahme eines Körpergewichtes von 70 kg einer zusätzlichen Tagesdosis von 6,1 mg Curcumin/kg KG und 0,14 mg Piperin/kg KG entspricht. Der von der EFSA abgeleitete ADI von 3 mg/kg KG und Tag für Curcumin wäre damit deutlich überschritten. Bei einer längerfristigen Überschreitung (auch geringfügig) ist das Auftreten gesundheitlich unerwünschter Wirkungen, insbesondere bei empfindlichen Individuen innerhalb der Bevölkerung, aus toxikologischer Sicht in Betracht zu ziehen.

Die Aufnahme von Curcumin über alle Quellen sollte daher langfristig nicht mehr als 3 mg/kg KG und Tag betragen. Die Aufnahmemenge über NEM müsste entsprechend angepasst werden.

Curcumin-angereicherte Produkte mit verbesserter Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit von peroral aufgenommenem Curcumin ist gering. Dies liegt zum einem an der schlechten Resorption über den Gastrointestinaltrakt; die resorbierte Menge unterliegt zudem einer ausgeprägten Metabolisierung in der Leber und im Darm. Vor diesem Hintergrund werden seit einiger Zeit Zubereitungsformen entwickelt, die eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit nach peroraler Aufnahme ermöglichen sollen. Eine dabei eingesetzte Möglichkeit ist der Zusatz von Piperin, bspw. in Form von Extrakten aus Pfeffer (Gemeinsame Expertenkommission 2020).

Auch für solche Curcumin-angereicherten Produkte mit verbesserter Bioverfügbarkeit – bspw. durch Zusatz von Piperin – gilt erst einmal, dass eine tägliche Gesamtaufnahme von 3 mg Curcumin/kg KG aus toxikologischer Sicht nicht überschritten werden sollte.

Allerdings muss bei diesen Präparaten aufgrund der erhöhten Resorption von Curcumin im Gastrointestinaltrakt und/oder einer verminderten Metabolisierung eine höhere systemische Bioverfügbarkeit und dadurch prinzipiell eine Zunahme der Toxizität in Betracht gezogen werden. Aus diesem Grund ist der bestehende ADI für solche Produkte wenig konservativ und gewährleistet möglicherweise kein hinreichendes Schutzniveau für Verbraucherinnen und Verbraucher.

Die Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Curcumin durch Piperin kann sehr unterschiedlich ausgeprägt sein, vermutlich in Abhängigkeit von der Dosis sowie dem Dosis-Verhältnis zwischen Curcumin und Piperin. Zudem kann die Bioverfügbarkeit von Curcumin auch durch weitere technologische Verfahren (zusätzlich) gesteigert werden. Es lässt sich daher nicht allgemeingültig angeben, in welchem Maß der bestehende ADI für Curcumin bei Kombinationspräparaten nach unten angepasst werden sollte. Eine derartige Aussage ließe sich allenfalls für ein einzelnes Produkt treffen, für das der Anstieg der Bioverfügbarkeit bekannt ist.

Gesundheitliche Risiken bei einer längerfristigen Überschreitung des ADI

Die Ableitung des ADI für Curcumin erfolgte auf Grundlage wissenschaftlicher Daten zur Toxizität des Stoffes. Dabei wurde in einem ersten Schritt auf Grundlage toxikologischer Studien zuerst das Gefährdungspotenzial untersucht und anhand der Charakterisierung der Dosis-Wirkungs-Beziehung der sensitivste toxikologisch relevante Endpunkt identifiziert (verminderte Körpergewichtszunahme in der F2-Generation in einer Zweigenerationsfütterungsstudie an Ratten (JECFA 2004; EFSA 2010; EFSA 2020). Die niedrigste getestete Dosis, bei der diese unerwünschte Wirkung aufgetreten ist (LOAEL) lag bei 850-1100 mg/kg KG und Tag. Die höchste getestete Dosis, bei der bezogen auf diesen Endpunkt noch keine unerwünschte Wirkung beobachtet wurde (NO(A)EL), betrug 250-320 mg/kg KG und Tag und lag damit um etwa Faktor 3 unterhalb des LOAEL. Dabei ist aber anzumerken, dass bei einer Dosierung im Bereich des NOAEL aufgrund der statistischen Power einer Methode zwar noch keine unerwünschte Wirkung zu beobachten ist. Untersuchungen haben aber gezeigt, dass hinter einem NOAEL bereits eine geringe Effektstärke liegen kann (bei kontinuierlichen Wirkungen im statistischen Mittel um 5 %) (EFSA 2017), sodass bei dieser Dosis aus toxikologischer Sicht nicht von der völligen Abwesenheit unerwünschter Wirkungen ausgegangen werden darf.

In einem weiteren Schritt wurde unter Verwendung des NOAEL als Referenzpunkt und unter Anwendung eines Extrapolationsfaktors der ADI abgeleitet. Der Extrapolationsfaktor wird manchmal fälschlicherweise als „Sicherheitsfaktor“ bezeichnet. Diese Bezeichnung ist aber irreführend, da dieser Faktor in der Regel keine Sicherheitsmarge darstellt, sondern vielmehr eine Extrapolation, die der unterschiedlichen Empfindlichkeit von Mensch und Ratte sowie der unterschiedlichen Empfindlichkeiten innerhalb der menschlichen Population Rechnung tragen soll.

Während eine Dosis bis zum ADI täglich über die gesamte Lebenszeit ohne erkennbares Gesundheitsrisiko oral aufgenommen werden kann, muss aus toxikologischer Sicht bei jeder längerfristigen Überschreitung mit einer Zunahme der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten gesundheitlich unerwünschter Wirkungen gerechnet werden. Es ist dabei zu beachten, dass eine derartige Bewertung nicht auf das einzelne Individuum abzielt, sondern auf die Gesamtbevölkerung ausgerichtet ist. Insofern ist bei einer längerfristigen Überschreitung das Auftreten gesundheitlich unerwünschter Wirkungen, insbesondere bei empfindlichen Individuen innerhalb der Bevölkerung, aus toxikologischer Sicht in Betracht zu ziehen.

Neben dem für die Ableitung des ADI herangezogenen Endpunkt liefern neuere Verdachtsfallberichte Hinweise auf mögliche leberschädigende Wirkungen von Curcumin-

haltigen Präparaten. Diese Effekte wurden zumeist bei Präparaten mit verbesserter Bioverfügbarkeit, oft durch Zusatz von Piperin, beobachtet. Während die meisten Fälle bei Aufnahmemengen oberhalb des ADI für Curcumin beobachtet wurden, scheinen nach derzeitigem Kenntnisstand einige Fälle auch bei geringeren Dosen aufgetreten zu sein. Eine abschließende Bewertung der Relevanz dieser Berichte ist daher auf dieser Datenbasis nicht möglich.

3.1.5 Handlungsempfehlungen

Grundsätzlich sollte die Gesamtaufnahmemenge an Curcumin den von der EFSA abgeleiteten ADI nicht überschreiten, da bei einer längerfristigen (auch geringfügigen) Überschreitung das Auftreten gesundheitlich unerwünschter Wirkungen, insbesondere bei empfindlichen Individuen innerhalb der Bevölkerung, aus toxikologischer Sicht in Betracht zu ziehen ist.

Auch bei Produkten mit verbesserter Bioverfügbarkeit ist eine Überschreitung des ADI aus toxikologischer Sicht grundsätzlich unerwünscht – bei diesen Produkten sollte aus Sicht des BfR aber zudem im Einzelfall geprüft werden, ob der abgeleitete ADI ein hinreichendes Schutzniveau sicherstellen kann oder ob aufgrund einer deutlichen Erhöhung der Bioverfügbarkeit eine Anpassung des ADI nach unten erfolgen sollte. Dies ist abhängig von der genauen Zusammensetzung des jeweiligen Produkts sowie den Herstellungsbedingungen und der technologischen Formulierung.

Aus Sicht des BfR besteht Forschungsbedarf hinsichtlich der Toxizität von Curcumin-haltigen Zubereitungen mit verbesserter Bioverfügbarkeit – besonders im Hinblick auf die potenzielle Hepatotoxizität.

4 Referenzen

- Ahmed T. and Gilani A. H. (2014). Therapeutic potential of turmeric in Alzheimer's disease: curcumin or curcuminoids? *Phytotherapy Research* **28**: 517-525.
- Anand P., Kunnumakkara A. B., Newman R. A., Aggarwal B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Molecular Pharmaceutics* **4**: 807-818.
- EFSA (European Food Safety Authority) (2014). Refined exposure assessment for curcumin (E 100). *EFSA Journal* **12**: 3876.
- EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Committee) (2017). Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA Journal* **15(1)**: **4658**: 1-41.
- EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP)) (2020). Safety and efficacy of turmeric extract, turmeric oil, turmeric oleoresin and turmeric tincture from *Curcuma longa* L. rhizome when used as sensory additives in feed for all animal species. *EFSA Journal* **18**: 6146.
- EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS)) (2010). Scientific Opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive. *EFSA Journal* **8**: 1679.
- Ganiger S., Malleshappa H. N., Krishnappa H., Rajashekhar G., Ramakrishna Rao V., Sullivan F. (2007). A two generation reproductive toxicity study with curcumin, turmeric yellow, in Wistar rats. *Food Chemistry and Toxicology* **45**: 64-69.
- Gemeinsame Expertenkommission (Kommission zur Einstufung von Borderline-Stoffen, die als Lebensmittel oder Lebensmittelzutat in den Verkehr gebracht werden, des Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte) (2020). Stellungnahme zur Einstufung von Produkten, die Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit enthalten. **Stellungnahme 02/2020 der Gemeinsamen Kommission vom 15. Dezember 2020**
- Hänsel R. and Sticher O. (2007). *Pharmakognosie & Phytopharmazie*. Vol. 8, Heidelberg, Germany.
- JECFA (World Health Organization: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (2004). Safety evaluation of certain food additives and contaminants/prepared by the sixty-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). *WHO Food Additives Series* **52**
- Liu Z. Q., Smart J. D., Pannala A. S. (2020). Recent developments in formulation design for improving oral bioavailability of curcumin: A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **60**: 102082.
- Lombardi N., Crescioli G., Maggini V., Ippoliti I., Menniti-Ippolito F., Gallo E., Brilli V., Lanzi C., Mannaioni G., Firenzuoli F., Vannacci A. (2020). 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 Online ahead of print*
- Lukefahr A. L., McEvoy S., Alfafara C., Funk J. L. (2018). Drug-induced autoimmune hepatitis associated with turmeric dietary supplement use. *BMJ Case Reports* **2018**
- Menniti-Ippolito F., Ippoliti I., Pastorelli A. A., Altieri I., Scalise F., De Santis B., Debegnach F., Brera C., Pacifici R., Pichini S., Pellegrini M., Rotolo M. C., Graziano S., Palazzino G., Multari G., Gallo F. R., Neri B., Giannetti L., Russo K., Fedrizzi G., Bonan S.,

Mazzanti G., Moro P. A., Salvi E., Firenzuoli F., Valeri A., Moretti U., Traversa G., Silano M., Stacchini P., Boniglia C. (2020). Turmeric (*Curcuma longa* L.) food supplements and hepatotoxicity: an integrated evaluation approach. *Ann Ist Super Sanita* **56**: 462-469.

Shoba G., Joy D., Joseph T., Majeed M., Rajendran R., Srinivas P. S. S. R. (1998). Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Medica* **64**: 353-356.

Suresh D. and Srinivasan K. (2010). Tissue distribution & elimination of capsaicin, piperine & curcumin following oral intake in rats. *Indian Journal of Medical Research* **131**: 682-691.

Zeng X., Cai D., Zeng Q., Chen Z., Zhong G., Zhuo J., Gan H., Huang X., Zhao Z., Yao N., Huang D., Zhang C., Sun D., Chen Y. (2017). Selective reduction in the expression of UGTs and SULTs, a novel mechanism by which piperine enhances the bioavailability of curcumin in rat. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* **38**: 3-19.

Ziegenhagen R., Heimberg, K., Lampen, A., Hirsch-Ernst I. (2021). Safety Aspects of the Use of Isolated Piperine Ingested as a Bolus. *Foods* **10** (9): 2121.

Weitere Informationen auf der BfR-Website:

„Nahrungsergänzungsmittel mit Piperin“, Spektrum, BfR2GO 01/2019,
<https://www.bfr.bund.de/cm/350/bfr-2-go-ausgabe-1-2019.pdf>

Leitfaden für die Bewertung gesundheitlicher Risiken,
<https://www.bfr.bund.de/cm/350/leitfaden-fuer-gesundheitliche-bewertungen-bf.pdf>



„Stellungnahmen-App“ des BfR

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.