

Aus dem Institut zur wissenschaftlichen Evaluation
naturheilkundlicher Verfahren
der Universität zu Köln
Direktor: Professor Dr. med. J. Beuth

**Wirksamkeit und Unbedenklichkeit
von Kurkuma in der Krebstherapie:
Ein Systematisches Review der Studienlage von 2011 bis 2021**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Melina Larue (geb. Kerimis)
aus Köln

promoviert am 17. April 2023

Dekan: **Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink**

1. Gutachterin oder Gutachter: **Universitätsprofessorin Dr. sc. hum. U. F. Mons**
2. Gutachterin oder Gutachter: **Privatdozent Dr. med. M. Reiser**

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur Herkunft der Daten:

Die in dieser Arbeit zugrunde liegenden klinischen Studien wurden ohne meine Mitarbeit in den entsprechenden Kliniken und Institutionen durchgeführt.

Die aufgeführten Publikationen wurden von mir selbst zusammengetragen, ausgewertet und auf vergleichendem Wege gegenüber gestellt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 30.05.2022

Unterschrift: 

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. med. J. Beuth, für die freundliche Betreuung und Begleitung meiner Arbeit.

Ebenso bin ich Herrn Wilk zu besonderem Dank verpflichtet, der mir stets mit hilfreichen Anregungen und wertvollem Rat zur Seite stand.

Großer Dank gebühren meinem Vater Dr. Dimitrios Kerimis und meiner Mutter Andrea Kerimis, sowie meiner Schwester Sarah Schloesser, die mir das Studium der Zahnmedizin ermöglichten und mit ihrer Unterstützung und liebevollen Fürsorge immerzu für mich da sind.

Eine herausragende Stellung nimmt auch mein Ehemann und bester Freund, Doménique Larue ein, der mich zu jeder Zeit unterstützt, aufbaut und mir beim Entwicklungsprozess dieser Arbeit mit Ruhe und Geduld zur Seite stand. Auch meiner Tochter Isabella möchte ich danken, die mich stets auf neue Ideen brachte und mir Kraft und Motivation gibt.

Ebenfalls möchte ich Lara Kaulen danken, die mir in jeglichen Lebenslagen eine wundervolle Freundin ist und immer ein offenes Ohr für mich hat.

Meinen Freunden Nicole und Dominik Flad danke ich für die zielführenden Diskussionen und konstruktiven Gespräche, sowie ihren Beistand und ihre moralische Unterstützung.

Meinen Schwiegereltern Marita und Jürgen Larue, sowie meinem Schwager Joshua Larue danke ich für ihre Unterstützung und für die schönen Tage, die sie mit ihrer Enkel- bzw. Patentochter verbracht haben, um mir so Zeit für die Anfertigung dieser Arbeit zu ermöglichen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Zusammenfassung	10
2. Einleitung	11
2.1. <i>Kurkuma</i>	11
2.1.1. Herkunft und Botanik	11
2.1.2. Arzneiliche Anwendung und Wirkung	14
2.2. <i>Krebstherapie</i>	15
2.2.1. Chirurgie	15
2.2.2. Chemotherapie	15
2.2.3. Strahlentherapie	16
2.2.4. Hormontherapie.....	16
2.2.5. Antikörpertherapie und Immuntherapie	17
2.3. <i>Arzneimittel / Nahrungsergänzungsmittel</i>	17
2.3.1. Arzneimittelsicherheit	18
2.3.2. Interaktionen mit Chemotherapeutika	18
2.3.3. Sicherheitsbewertung von Curcumin: aktueller Stand	20
2.4. <i>Fragestellung und Ziel der Arbeit</i>	21
3. Material und Methoden	22
3.1. <i>Literaturrecherche</i>	22
3.2. <i>Bewertung der Studien</i>	22
3.3. <i>Übersicht Flow- Chart der Ergebnisse der Literaturrecherche</i>	23
4. Ergebnisse	25
4.1. <i>Klinische Studien</i>	25
4.1.1. Hidayat et al. (2021)	32
4.1.2. Basak et al. (2020)	35
4.1.3. Neetha et al. (2020)	38
4.1.4. Saghatelyan et al. (2020)	42
4.1.5. Howells et al. (2019)	46
4.1.6. Saadipoor et al. (2019)	49
4.1.7. Choi et al. (2019)	52
4.1.8. Cruz-Correra et al. (2018)	55

4.1.9.	Zhu et al. (2018)	58
4.1.10.	Van Die et al. (2017)	61
4.1.11.	Feize et al. (2017)	64
4.1.12.	Belcaro et al. (2014)	67
4.1.13.	Panahi et al. (2014)	70
4.1.14.	Thomas et al. (2014)	73
4.1.15.	Ryan et al. (2013)	76
4.1.16.	Golombick et al. (2012)	79
4.1.17.	Ghalaut et al. (2012)	82
4.1.18.	He et al. (2011)	85
4.2.	<i>Ergebnisse der Pilotstudien</i>	88
4.2.1.	Mahammedi et al. (2016)	88
4.2.2.	Patil et al. (2015)	91
4.2.3.	Palatty et al. (2014)	94
4.2.4.	Irving et al. (2013)	97
4.3.	<i>Übersicht der Bewertung der Studien nach „Bias nach Cochrane“ und „CONSORT-Checklist“</i>	99
4.3.1.	“Bias nach Cochrane”	99
4.3.2.	„CONSORT-Checklist“	101
5.	Diskussion	104
5.1.	<i>Studienergebnisse</i>	104
5.1.1.	Hidayat et al. (2021)	104
5.1.2.	Basak et al. (2020).....	105
5.1.3.	Neetha et al. (2020).....	106
5.1.4.	Saghatelyan et al. (2020).....	107
5.1.5.	Howells et al. (2019).....	107
5.1.6.	Saadipoor et al. (2019).....	108
5.1.7.	Choi et al. (2019).....	108
5.1.8.	Cruz-Correra et al. (2018).....	109
5.1.9.	Zhu et al. (2018).....	109
5.1.10.	Van Die et al. (2017).....	110
5.1.11.	Feize et al. (2017)	110
5.1.12.	Belcaro et al. (2014)	111
5.1.13.	Panahi et al. (2014)	111
5.1.14.	Thomas et al. (2014).....	112
5.1.15.	Ryan et al. (2013).....	113
5.1.16.	Golombick et al. (2012).....	113

5.1.17.	Ghalaut et al. (2012).....	114
5.1.18.	He et al. (2011).....	114
5.2.	<i>Krebserkrankung</i>	115
5.2.1.	Mund-/ Kopf- und Halskrebs.....	115
5.2.2.	Kolorektales Karzinom	115
5.2.3.	Prostatakrebs.....	116
5.2.4.	Brustkrebs	117
5.2.5.	Andere Krebserkrankungen.....	117
5.3.	<i>Bias-Potential nach Cochrane</i>	118
5.4.	„CONSORT-Checklist“	120
5.5.	<i>Studiendosis und Verabreichungsform</i>	120
5.6.	<i>Messinstrumente</i>	121
5.7.	<i>Randomisierung und Verblindung</i>	122
5.8.	<i>Sicherheit und Nebenwirkungen</i>	124
5.9.	<i>Pilotstudien</i>	126
5.10.	<i>Fazit</i>	128
5.10.1.	Wirksamkeit	129
5.10.2.	Sicherheit und Unbedenklichkeit	129
5.10.3.	Gesamteindruck	129
6.	Literaturverzeichnis	131
7.	Anhang	137
7.1.	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	137
7.2.	<i>Tabellenverzeichnis</i>	137

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ANOVA	analysis of variance
AS	active surveillance
Bax	Bcl-2-associated X protein
Bcl-2	B-cell lymphoma 2 - Protein
bDMC	Bisdemethoxycurcumin
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
ca.	circa
CCNU	Chloretyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
CD4/CD8	cluster of differentiation 4/8
CG	Glucuronidated Curcumin
CGRP	Calcitonin Gene- related Peptide
cm	Zentimeter
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CRC	Kolorektales Karzinom
CT	Computertomographie
CUFOX	Fluorouracil Oxaliplatin plus Curcumin
CXCL	CXC-Chemokin
CYP	Cytochrome P450
d	Tag, täglich
dFLC	free light chain difference
d.h.	das heißt
DMC	Demethoxycurcumin
EFSA	European Food Safety Authority
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
etc.	et cetera
evtl.	Eventuell
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy- Prostate
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FDA	U.S. Food and Drug Administration

FLC	free light chain
FOLFOX	Fluorouracil Oxaliplatin
FRAS-System	free radical analytical system
GRAS	generally recognized as safe
g	Gramm
gy	Gray, Strahlendosis
h	Stunde(n)
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HRQOL	Health related quality of life
hs-CRP	hoch sensitives C-reaktives Protein
IAD	intermittierende Androgendeprivation
iFLC	involved free light chain
IIEF	International Index of Erectile Funktion
IL	Interleukin
IPSS	International Prostate Symptom Score
ITT	intention to treat
i.v.	intravenös
J.	Jahre
JBO	Johnsons Baby Oil
k.A.	keine Angaben
kg	Kilogramm
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
mg	Miligramm
MGUS	monoclonal gammopathy of undetermined significance
min.	Minuten
ml	Milliliter
mod.	Modifiziert
MPE	maligner Pleuraerguss
MRT	Magnetresonanztomografie
NO	Stickstoffmonoxid
NRS	Numerical Rating Scale
OMAS	Oral Mucositis Assessment Scale
OMT	O-Methyltransferase
OP	Operation
ORR	objektive Ansprechrte
OSMF	orale submuköse Fibrose
PBPK	physiologisch basierte pharmakokinetische Modellierung

PFR	Plasmagehalt freier Radikale
PFS	progressionsfreies Überleben
Phe	L-Phenylalanin
PMOD	potential malignant oral disorders
Pmol	Picomol
PSA	Prostata spezifisches Antigen
QLQ	Quality of Life Questionnaire
QOL	Quality of Life
RCT	randomized controlled trial
RDS	Radiation Dermatitis Severity
rFLC	Free Light Chain ratio
RNA	Ribonukleinsäure
RoB	Risk of Bias
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SHD	San Huang Dekokt
SMM	smoldering multiple myeloma
sog.	sogenannt
TCM	traditionelle chinesische Medizin
TGF	transforming growth factor
THC	Tetrahydrocurcumin
TNF- α	Tumornekrosefaktor- alpha
TNM	Tumor, Nodes, Metastasen
TTP	Zeit bis zur Tumorprogression
TTTF	Zeit bis zum Versagen der Tumorbehandlung
u.a.	unter anderem, und andere
UPLC	Ultra High Pressure Liquid Chromatography
USA	United States of America
US FDA	United States Food and Drug Administration
usw.	und so weiter
vs.	versus
VTC	Vicco Turmeric Cream
WBSSH	White–Bate-Smith–Swain–Haslam
WHO	World Health Organisation
3D	dreidimensional
5FU	5-Fluorouracil
μ g	Mikrogramm

1. Zusammenfassung

Kurkuma ist seit vielen Jahrhunderten als Heilpflanze in der traditionellen indischen und chinesischen Medizin bekannt und gewinnt in der Krebsforschung immer mehr an Interesse. Zur Gattung der Ingwergewächse gehörend, bildet die Pflanze einen unterirdischen Wurzelstock, das „Rhizom“, aus dem das Kurkumapulver hergestellt wird.

Da den Kurkuma-Inhaltsstoffen, vor allem dem Curcumin, besondere Eigenschaften zugesprochen werden, die in der Krebstherapie von Nutzen sein könnten, liegt es nahe, diese in Studien zu untersuchen und ihre Wirksamkeit und Sicherheit bei Krebspatienten zu überprüfen.

Diese Arbeit beinhaltet alle bis zum 10. November 2021 in den Datenbanken PubMed, Livivo, Cochrane Library und Google Scholar aufgefundenen Studien zum Thema Kurkuma in der Krebstherapie.

Der verwendete Suchstring war:

```
((cancer) OR (neoplasm) OR (chemotherapy)) AND ((curcumin) OR (turmeric) OR (curcuma longa))
```

Es wurden zudem die Literaturverzeichnisse und aktuelle Reviews nach weiteren klinischen Studien zum Thema durchsucht. Die Studien wurden zunächst in Tabellenform übersichtlich dargestellt. Es folgte ihre systematische Analyse anhand geeigneter Kriterien. Die Bewertung der Studien wurde mithilfe der Risk of Bias Kriterien nach Cochrane, sowie der „CONSORT-Checklist“ durchgeführt.

Die Analyse und Bewertung der einbezogenen Studien ergibt eine schlechte Datenlage bezüglich Qualität und Ergebnissen. Da zudem häufig Mischpräparate eingesetzt wurden, lässt sich die Wirkung von Curcumin nicht abschließend evaluieren.

Da Kurkumapräparate möglicherweise auch Nebenwirkungen verursachen, die den Gastrointestinaltrakt betreffen, sollte bis zum Vorliegen weiterer, qualitativ hochwertiger, klinischer Studien, die die Sicherheit und Wirksamkeit sicher belegen, die Einnahme dringend mit dem behandelnden Arzt abgesprochen werden.

2. Einleitung

In diesem Kapitel wird ein Überblick der thematischen Bereiche dieser Arbeit dargestellt. Zunächst werden einige Hintergrundinformationen über Kurkuma zusammengefasst. Anschließend werden die Grundpfeiler der Krebstherapie dargelegt. Nachfolgend werden Nahrungsmittel und Arzneimittel definiert und voneinander abgegrenzt. Im Folgenden wird auf die Arzneimittelsicherheit und Wechselwirkungen mit Chemotherapeutika eingegangen und die aktuellen Sicherheitsbewertungen von Kurkuma zusammengefasst. Abschließend wird die Fragestellung und das Ziel dieser Arbeit erläutert.

2.1. Kurkuma

Seit vielen Jahrhunderten ist Kurkuma nicht nur als Gewürz bekannt, sondern auch Bestandteil der traditionellen chinesischen und indischen Medizin.¹ Es sind ca. 120 Pflanzen dieser Gattung verzeichnet. Die bekanntesten darunter sind „*Curcuma longa*“ (Indische Gelbwurz) und „*Curcuma zanthorizza*“ (Javanische Gelbwurz).²

Der Gattungsname „*Curcuma*“ leitet sich von dem altindischen Begriff „*kunkuman*“ (= Safran) ab, was die charakteristische gelbe Farbe des Gewächses betont. Auch das Artepitheton „*zanthorizza*“ aus dem griechischen „*xanthos*“ (= gelb) und „*rhiza*“ (= Wurzel) verdeutlicht dies. „*Longa*“ beschreibt die länglich schräg nach unten wachsenden Nebenrhizome der Pflanze.³

In Europa wird Kurkuma schon länger als gängiger Bestandteil im Currygewürz und auch als Zierpflanze eingesetzt, aber heutzutage stehen die Heilkräfte der Pflanze immer mehr im Fokus.⁴

Insbesondere ihre antioxidativen und antiproliferativen Eigenschaften werden als Hoffnungsträger in der Krebstherapie diskutiert.⁵

2.1.1. Herkunft und Botanik

Kurkuma („*Curcuma longa*“) oder auch „Indische Gelbwurz“ oder „Safranwurzel“ genannt gehört zur Gattung der Ingwergewächse („*Zingiberaceae*“). Die Kurkumastaude, die über einen Meter hoch werden kann, bildet einen unterirdischen, knolligen Wurzelstock (Rhizom), der eine intensiv gelbe Farbe besitzt.⁶

Das Rhizom besteht aus zwei Teilen, dem zentralen „Mutterrhizom“ und seinen fingerförmigen, seitlichen Ästen. Als Pflanzmaterial wird entweder ein kompletter Seitenast oder ein Mutterrhizom verwendet, daher wird es auch als „Samenrhizom“ bezeichnet. Das Samenrhizom bringt eine Hauptachse hervor, aus der sich der oberirdische Spross entwickelt.

Die Basis der Hauptachse vergrößert sich und entwickelt sich schließlich zum Mutterrhizom. Aus den unteren Knoten des Mutterrhizoms entwickeln sich etwa zwei bis fünf Seitenäste oder „Primärzweige“ der Pflanze. Sekundärzweige entwickeln sich an höheren Knoten der Primärzweige. Die meisten Seitenäste zeigen ein schräg nach unten gerichtetes Wachstum.⁷

Die Kurkumapflanze besitzt, ähnlich wie die Ingwerpflanze, lanzettförmige, große Blätter. Diese sind grundständig und wachsen mit einem langen Stiel bis zu einem Meter in die Höhe. Der ca. 15 cm lange Blütenstand der *Kurkuma longa* Pflanze besitzt weiße oder violette Blüten.³

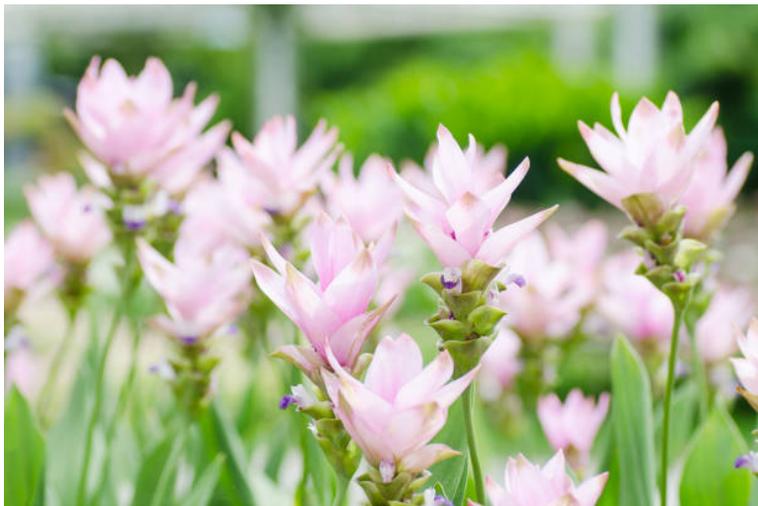


Abbildung 1: *Kurkuma longa* Blüte, Quelle: istockphoto.com



Abbildung 2: Kurkumarhizom/-pulver, Quelle: istockphoto.com

Das Verbreitungsgebiet der Pflanze erstreckt sich von Indien über Indonesien und Thailand bis nach China.⁴

Genutzt werden die unterirdischen Anteile der Pflanze, die Rhizome. Um Kurkumapulver zu erhalten, werden sie in kochendes Wasser gegeben und anschließend ca. 2-3 Stunden bei 50° C getrocknet und später pulverisiert.³ Kurkumapulver enthält 3 – 5 % Curcuminoide, sowie 2 – 5 % ätherische Öle und Harze.⁶

Die Curcuminoide zählen zu den Polyphenolen und sind sekundäre Pflanzenstoffe. Polyphenole werden laut der WBSSH-Definition definiert als wasserlösliche Verbindungen mit Di- und Trihydroxyphenyleinheiten. Diese Stoffgruppe kann mit unterschiedlichen Zielmolekülen wechselwirken und so in zelluläre Signalwege eingreifen.⁸

Die Biosynthese der Curcuminoide in der Pflanze ist ein chemischer Prozess, der auf verschiedenen Wegen und in mehreren Stufen realisiert wird. Meist wird ausgehend von der Aminosäure L-Phenylalanin über Zimtsäure und p-Cumarsäure, p-Cumaroyl-CoA synthetisiert. Nach einer Kondensationsreaktion mit Malonyl-CoA wird ein Diketid-Intermediat (p-Cumaroyldiketid-CoA) gebildet. Das Enzym Curcuminsynthase synthetisiert aus dem Diketid und Feroyl-Coa Demethoxycurcumin. Schließlich wird daraus mithilfe von Hydroxylasen und O-Methyltransferasen (OMT) Curcumin gebildet, welches chemisch als Keto-Enol-Tautomer vorliegt.^{9,10,11}

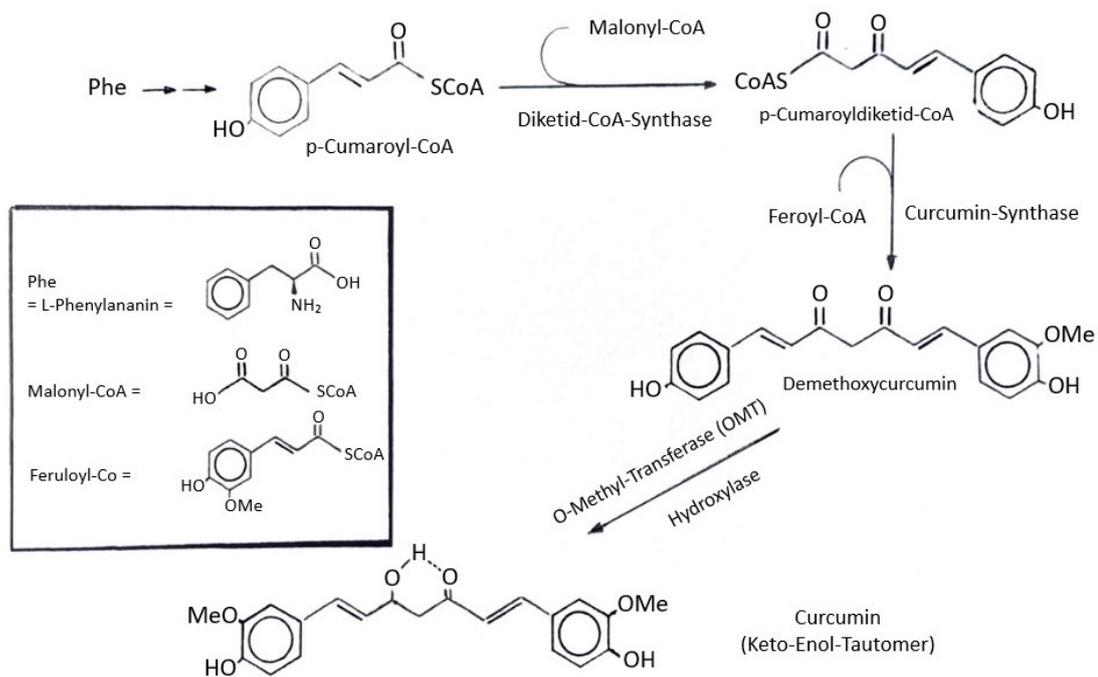


Abbildung 3: Biosynthese von Curcumin (eigene Darstellung)

2.1.2. Arzneiliche Anwendung und Wirkung

Die getrockneten Rhizome von *Curcuma longa* enthalten etwa 3 – 5 % Curcuminoide. Bekannt sind Curcumin I, Demethoxycurcumin (Curcumin II) und Bisdemethoxycurcumin (Curcumin III).⁴

Curcumin ist ein pharmakologisch aktives Polyphenol, das arzneilich wirksame Eigenschaften besitzt. Es wirkt als Antioxidans, das Sauerstoff- und Stickstoffradikale abfangen und die Oxidation von Cholesterin verhindern kann. In vitro wirkt es entzündungshemmend, indem es entzündungsfördernde Moleküle und Zytokine, Chemokine, Adhäsionsmoleküle, Wachstumsfaktoren und Transkriptionsfaktoren hemmt. Zudem werden ihm knochenerhaltende, neuroprotektive und stoffwechselfördernde Eigenschaften zugesprochen. Auch eine krebshemmende Wirkung aufgrund von Blockierungen prometastasierender Faktoren wird vermutet.⁴ Dabei wirkt es auf Zellsignalwege und Transkriptionsfaktoren ein und kann so das Wachstum von Krebszellen verlangsamen. Die Hemmung von Tumorwachstum und Metastasierung sowie die Apoptose von Krebszellen soll durch die Pflanze gefördert werden.¹²

In In-vitro- und Tierstudien konnten diese verschiedenen Wirkungen von Curcumin festgestellt werden. So stellen z.B. Pichu et al. eine erhöhte Apoptoserate bei Blasenkrebszellen in Anwesenheit von Curcumin fest.¹³ Choudhuri et al. konnten auch bei Brustepithelkarzinomzellen eine Curcumin vermittelte Apoptose in der G2-Phase des Zellzyklus aufzeigen.¹⁴ Nagahama et al. wiesen ebenfalls eine erhöhte Zytotoxizität von Curcumin gegenüber Magen- und Speiseröhrenkrebszellen nach.¹⁵ Eine Studie von Duarte et al. zeigte desweiteren eine signifikante Wachstumshemmung von Tumoren im Kopf- Halsbereich bei Mäusen, die mit Curcumin und Cisplatin behandelt wurden.¹⁶

Momentan wird eine große Zahl curcuminhaltiger Stoffe von der EU-Zulassungsbehörde als traditionell pflanzliche Arzneimittel eingestuft.¹⁷ Es sind curcuminhaltige Nahrungsergänzungsmittel in flüssiger, Kapsel- oder Pulverform auf dem Markt.

Curcumin weist eine geringe systemische Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme auf. Die Hauptgründe für die niedrigen Plasma- und Gewebespiegel von Curcumin scheinen in der schlechten Absorption, dem schnellen Metabolismus und der schnellen systemischen Elimination zu liegen. Um die Bioverfügbarkeit von Curcumin zu verbessern, werden zahlreiche Ansätze unternommen. Beispielsweise wird Piperin zugesetzt, das die Glucuronidierung, also die Bindung an Glucuronsäure und somit die Ausscheidung über Leber und Niere stört. Ein anderer Weg ist die Mizellisierung der Curcuminoide, d.h. sie werden durch nanotechnologische Verfahren verändert, um die Aufnahme durch den Magen-Darm-Trakt zu verbessern oder es werden strukturelle Analoga von Curcumin verwendet.^{17,18}

2.2. Krebstherapie

Die Therapie maligner Krebserkrankungen lässt sich in die Teilbereiche Chirurgie (operative Entfernung), Chemotherapie (Zytostatikatherapie), Strahlentherapie (Radiotherapie) und andere zielgerichtete Therapien wie Hormontherapie und Antikörpertherapie gliedern.¹⁹

Bei einer Strahlen- und Chemotherapie muss der Tumor strahlen- bzw. chemotherapie-sensibel sein, d.h. der Erfolg der Therapie hängt vom Ansprechen des Tumors auf die jeweilige Therapie ab. Man spricht von einem kurierten Patienten, wenn kein Rezidiv auftritt.²⁰

2.2.1. Chirurgie

Der chirurgische Ansatz beinhaltet die Entfernung des Tumors und des angrenzenden Gewebes mit dem Ziel einer vollständigen Tumorentfernung sowie einer Diagnosestellung durch Gewebeentnahme. Für viele Krebserkrankungen im Frühstadium ist die operative Tumorentfernung eine wirksame Methode, um eine vollständige Heilung zu erzielen. Die kurative Therapie hängt von der Lage des Tumors, seiner Ausdehnung und dem Zustand des Patienten, sowie einer frühzeitigen Diagnose und Behandlung ab.²⁰

Bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen wird auch weiteres Gewebe z.B. drainierende Lymphknoten in umliegenden Gebieten entfernt und es müssen eventuell rekonstruktive, chirurgische Maßnahmen angewandt werden.¹⁹

Meist wird eine Kombinationstherapie aus Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie durchgeführt.²⁰

2.2.2. Chemotherapie

Bei einer Chemotherapie werden bestimmte Substanzen, die unterschiedliche Wirkungen auf Krebszellen haben, verwendet. Chemotherapeutika sind Stoffe, die die Zellteilung beeinflussen und stören. Sie werden nach ihrem Wirkprinzip in verschiedene Gruppen eingeteilt. Man unterscheidet u.a. Antimetabolite, Alkylantien, Topoisomerase-Hemmer, Mitose-Hemmer und Antibiotika.¹⁹

Antimetabolite sind Stoffe, die den Stoffwechsel der Krebszellen blockieren. Vertreter sind u.a. Capecitabin, Fluorouracil, Gemcitabin oder Methotrexat.

Alkylantien halten die Zellvermehrung durch ihre Verbindung mit Teilen des Erbgutes der Zelle auf. Dazu zählen u.a. Cyclophosphamid, Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin.

Topoisomerase-Hemmer wirken, indem sie bestimmte Enzyme (Topoisomerasen) der Krebszellen blockieren, sodass sich die Zelle nicht mehr teilen kann. Vertreter sind Etoposid, Irinotecan, Teniposid oder Topotecan.

Die Stoffklasse der Mitose-Hemmer verhindert den Vorgang der Mitose. Man unterscheidet Vinca-Alkaloide wie Vinblastin, Vincristin und Vinorelbin und Taxane wie Paclitaxel und Docetaxel.

Zu den auch antibiotisch wirksamen Stoffen zählen u.a. Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Idarubicin, Epirubicin, Bleomycin, Mitoxantron und Amsacrin.¹⁹

2.2.3. Strahlentherapie

Die Strahlentherapie zielt auf eine Zerstörung von Tumorzellen mithilfe ionisierender Strahlung oder Teilchenstrahlung bei einer möglichst minimalen Beeinträchtigung angrenzender Gewebe ab. Dabei wird die Erbsubstanz der Tumorzellen geschädigt und die weitere Zellteilung verhindert.²¹

Sie wird meist als Kombinationstherapie eingesetzt. Eine ausschließliche Strahlentherapie wird bei einigen Kopf- und Halskrebserkrankungen, sowie bei Hautkrebs angewandt. Auch inoperable oder größere Tumore können mit dieser Therapie behandelt werden und so die Tumorgroße reduziert und die Beschwerden vermindert werden.²²

Die Durchführung der Bestrahlung ist für den Patienten schmerzlos. Jedoch können im Anschluss Begleiterscheinungen wie Hautrötungen, Ulzerationen, Teleangiektasien oder Depressionen auftreten.¹⁹

2.2.4. Hormontherapie

Eine Hormon- oder Antihormontherapie kann zur Behandlung von Patienten mit Tumoren, deren Wachstum von bestimmten Hormonen abhängig ist, eingesetzt werden, wie beispielsweise bei Mamma-, Prostata-, Ovarial- oder Uteruskarzinomen. Dabei wird durch die Gabe bestimmter Medikamente die Hormonproduktion gedrosselt oder die Hormonrezeptoren blockiert und so das Tumorstadium behindert. Zudem kann durch die Einnahme von Androgenen das Wachstum östrogenabhängiger Tumore verlangsamt werden. Dabei kann es passieren, dass weibliche Patienten als Folge Nebenwirkungen in Form von männlichen Merkmalen, wie etwa eine tiefere Stimme oder Haarwuchs im Gesicht, entwickeln.¹⁹

2.2.5. Antikörpertherapie und Immuntherapie

Die Antikörpertherapie richtet sich gezielt auf bestimmte Merkmale der Tumorzellen. Die eingesetzten Antikörper wirken z.B. gegen bestimmte Wachstumsfaktoren und können so das vermehrte Wachstum von Tumorzellen verlangsamen. Sie werden auch gegen Wachstumsfaktoren eingesetzt, die beispielsweise die Gefäßbildung induzieren. So kann der Tumor nicht mehr mit ausreichend Nährstoffen versorgt werden. Oder sie werden mit einer Chemotherapie kombiniert, um die Wirksamkeit derselbigen zu verbessern.

Da die Zielstrukturen der eingesetzten Antikörper sich nicht ausschließlich auf den Tumorzellen befinden, können auch bei einer Antikörpertherapie Nebenwirkungen auftreten, wenn die Antikörper in die Funktion gesunder Zellen eingreifen.²³

Auch bei der Immuntherapie besteht das therapeutische Ziel aus der Entwicklung von bestimmten Antikörpern, die gezielt gegen eine bestimmte Tumorart eingesetzt werden können. Diese sogenannten monoklonalen Antikörper wirken auf gezielte Strukturen und werden begleitend zur Chemotherapie verabreicht.¹⁹

Ein weiterer Ansatz der Immuntherapie ist der Einsatz von sog. „Checkpoint-Inhibitoren“. Solche „Immun-Checkpoints“ verhindern überschießende Immunreaktionen des eigenen Körpers. Es gibt Tumore, die systematisch „Checkpoints“ aktivieren, um die Immunantwort zu schwächen. Checkpoint-Inhibitoren verhindern somit Unterdrückungen von Autoimmunreaktionen des eigenen Immunsystems und verstärken die Immunantwort, sodass Tumorzellen vermehrt bekämpft werden können.²⁴

2.3. Arzneimittel / Nahrungsergänzungsmittel

Nahrungsergänzungsmittel sind definiert als Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs in lebensmitteluntypischer Darreichungsform wie z.B. in Kapseln oder Tabletten, die Stoffe in konzentrierter Form enthalten, die nicht der üblichen Energieversorgung dienen. Dabei weist ihre Verpackung sie als „Nahrungsergänzungsmittel“ aus und bietet eine Verzehrempfehlung mit genauen Dosierungsangaben.²⁵

Bei Arzneimitteln handelt es sich um Stoffe, die verabreicht werden, um physiologische Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen. Ihr Einsatzgebiet ist die Verminderung oder Heilung von Krankheiten oder Beschwerden des menschlichen Körpers.²⁶

Laut einer forsa Umfrage der Verbraucherzentralen nehmen rund ein Drittel der Menschen mindestens ein Nahrungsergänzungsmittel regelmäßig ein. Dabei glaubt die Mehrheit der Befragten, dass das Nahrungsergänzungsmittel die Gesundheit fördert, wobei sich ein Drittel der Befragten nur schlecht über Nutzen und Risiken informiert fühlt.²⁷

In Krankheitssituationen ist das Immunsystem besonders geschwächt. Unter diesen Umständen wird häufig eine Substitution mit immunaktiven Mikronährstoffkombinationen in Betracht gezogen.²⁸

Es gibt verschiedene Gründe Nahrungsergänzungsmittel begleitend in der Krebstherapie einzusetzen, z.B. wenn ein genereller Mikronährstoffmangel vorliegt oder das Immunsystem gestärkt werden soll.²⁸

2.3.1. Arzneimittelsicherheit

Da Arzneimittel in das komplexe Stoffwechselgeschehen des menschlichen Körpers eingreifen, hat dies neben erwünschten oft auch unerwünschte Effekte zur Folge. Daher ist es wichtig, dass Medikamente auf ihre Sicherheit und Verträglichkeit getestet werden, damit ihre Einnahme zu einem sicheren therapeutischen Mittel wird.²⁹

Jeder Wirkstoff besitzt positive und negative Begleitwirkungen. Die negativen Begleiterscheinungen werden als Nebenwirkungen oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen bezeichnet. Es können körperliche sowie psychische Nebenwirkungen auftreten. Der sichere Anwendungsbereich, der auch als „therapeutische Breite“ bezeichnet wird, ist der Bereich zwischen der mindestens nötigen Dosis für die Hauptwirkung des Stoffs und der Maximaldosis bzw. toxischen Dosis. Diesen gilt es mithilfe von geeigneten Studien zu erforschen.³⁰

Zudem ist die Wirkung eines Stoffes auch abhängig von den individuellen Eigenschaften des Patienten wie bspw. Gewicht, Alter, Vorerkrankungen oder Stoffwechsel.³¹

2.3.2. Interaktionen mit Chemotherapeutika

Für den Metabolismus von Arzneimitteln spielt eine Reihe bestimmter Enzyme, die sogenannten Cytochrome P450 (CYP450), eine große Rolle. Sie werden eingeteilt in zahlreiche Familien und Unterfamilien. Zu ihnen gehören zum Beispiel CYP2B6, CYP29C, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4. Dabei folgt auf das Gensymbol CYP die Zahl für die Familie, der Buchstabe für die Unterfamilie und eine Nummer für das Enzym.³²

Stoffe, die von dieser Enzymfamilie verstoffwechselt werden, sind anfällig für Arzneimittel-Wechselwirkungen, da viele andere Medikamente und Wirkstoffe die Enzyme hemmen oder ihre Expression erhöhen können.³³

Der Abbau zahlreicher Medikamente erfolgt über den Vorgang der Biotransformation in der Leber. Dabei werden zwei Phasen unterschieden und durchlaufen. In der ersten Phase werden die Stoffe durch sogenannte Phase-I-Reaktionen wie Oxidation, Reduktion, Hydrolyse oder Hydratation hydrophiler gemacht. In der zweiten Phase werden die entstandenen Verbindungen konjugiert und über die Nieren oder die Galle ausgeschieden.³²

Die Cytochrom P450-Enzyme spielen eine besondere Rolle in der ersten Phase der Biotransformation. Sie sind Katalysatoren von Phase-I-Reaktionen, indem sie als Monoxygenasen wirken. Dabei entstehen wasserlöslichere Verbindungen, die besser aus dem Körper ausgeschieden werden können. Die Enzyme können durch eine kompetitive Hemmung blockiert werden und so kann das abzubauen Substrat von seiner Bindungsstelle verdrängt werden. Bekannte Hemmstoffe sind zum Beispiel Azol-Antimykotika, Makrolidantibiotika, aber auch Nahrungsmittel wie Grapefruitsaft.³² Viele peroral verabreichte Arzneistoffe werden durch das Enzym CYP3A4 in der Darmwand abgebaut. Da Inhaltsstoffe der Grapefruit das Enzym inaktivieren, verringert dies den präsystemischen First-Pass-Effekt in der Leber und die absolute Bioverfügbarkeit der Stoffe steigt.³⁴

Manche Zytostatika interagieren mit der Enzymfamilie der CYP-Enzyme. Da Zytostatika eine geringe therapeutische Breite aufweisen, spielen Änderungen in der Pharmakokinetik wie z.B. durch Arzneimittelwechselwirkungen eine große Rolle. Der Plasmaspiegel verschiedener Zytostatika ist abhängig von Cytochrom P450-Enzymen. CYP2B6 und CYP3A4 spielen eine Rolle beim Abbau von Cyclophosphamid. Somit können Modulatoren dieser beiden Isoenzyme einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Cyclophosphamid-Therapie haben. 5-Fluorouracil und Capecitabin sind Hemmer von CYP2C9. Medikamente wie Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sind Substrate von CYP2C9, somit kann bei gleichzeitiger Einnahme das Blutungsrisiko erhöht werden. Docetaxel wird über CYP3A4 metabolisiert, daher wird sein Abbau durch parallel eingenommene CYP3A4-Hemmer wie Ritonavir behindert, was zu hohen Plasmakonzentrationen und demzufolge starken Nebenwirkungen führen kann. Vinca-Alkaloide wie Vincristin und Vinorelbin werden über CYP3A4 verstoffwechselt. Die gleichzeitige Einnahme von CYP3A4-Hemmern wie Azol-Antimykotika kann zu schweren neurotoxischen Nebenwirkungen führen.³⁵

Auch Curcumin beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Medikamenten durch seine Interaktion mit CYP-Enzymen. Curcumin zeigte eine starke reversible Hemmung der CYP3A4-vermittelten N-Demethylierung von Imatinib und Bosutinib und des CYP2C8-vermittelten Metabolismus von Imatinib. Curcumin hemmte auch CYP2C8 und beeinflusste so die Bioverfügbarkeit von Paclitaxel, dessen Hydroxylierung ausschließlich durch dieses Enzym vermittelt wird. PBPK-Modellsimulationen kamen zu dem Ergebnis, dass bei gleichzeitiger Verabreichung Curcumin zu einer Erhöhung der systemischen Exposition von Imatinib und Bosutinib um bis zu 10 % führen würde.³⁶

Hsieh et al. konnten zeigen, dass die orale Einnahme von Curcumin die Bioverfügbarkeit von Everolimus durch eine Aktivierung von CYP3A4 verringerte. Dabei handelt es sich um ein immunsuppressives Medikament, das bei verschiedenen Tumorerkrankungen, sowie zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen eingesetzt wird.³⁷

2.3.3. Sicherheitsbewertung von Curcumin: aktueller Stand

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird eine Tages-Dosis von bis zu 3 g Kurkuma, was ca. einem Teelöffel des Gewürzes entspricht, als sicher eingestuft. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) gibt eine tägliche Maximaldosis von 2 mg pro kg Körpergewicht an. Bei höherer Dosierung können demnach Nebenwirkungen gastrointestinaler Natur auftreten, wie Bauchschmerzen, Blähungen, Durchfall oder Übelkeit.³⁸

Auch von der U.S. food and drug administration (U.S. FDA) liegt eine Sicherheitsbewertung als GRAS („generally recognized as safe“) von Curcumin vor.

Die U.S. FDA definiert dabei „sicher“ in Bezug auf Lebensmittel wie folgt:

„die hinreichende Gewissheit kompetenter Wissenschaftler, dass der Stoff unter den vorgesehenen Verwendungsbedingungen nicht schädlich ist. Beim gegenwärtigen Stand der Wissenschaft ist es unmöglich, die absolute Unbedenklichkeit der Verwendung eines Stoffes mit völliger Sicherheit festzustellen.“

„Die Bestimmung der Unbedenklichkeit wird dahingehend ergänzt, dass der wahrscheinliche Verzehr des betreffenden Stoffes, die kumulative Wirkung des Stoffes und geeignete Sicherheitsfaktoren berücksichtigt werden müssen.“³⁹

2.4. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Kurkuma bzw. seinen Inhaltsstoffen werden viele heilende Eigenschaften zugesprochen. Laborversuche haben gezeigt, dass Curcumin das Wachstum von Krebszellen hemmen kann oder diese durch eine Curcumineinnahme besser auf eine Chemotherapie oder Bestrahlung ansprechen.¹⁴ Zudem wird dem Stoff eine entzündungshemmende Wirkung nachgesagt.⁴⁰ Diese positiven Eigenschaften klingen für viele Krebspatienten vielversprechend und so kommt es zur vermehrten Einnahme von curcuminhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln während einer Krebstherapie.⁴¹

Da Kurkuma Präparate als „Nahrungsergänzungsmittel“ bzw. als „traditionell medizinische Arzneimittel“ und nicht als „Arzneimittel“ gelten, gibt es nur wenige Informationen zu Wirkungen und Nebenwirkungen der Stoffe.¹⁷

Diese Arbeit beinhaltet eine Übersicht aller bis zum 10.11.2021 verfügbaren Studien und deren systematische Analyse. Ziel dieser Arbeit ist es den aktuellen Stand der Forschung herauszustellen, die vorhandenen Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Kurkuma in der Krebstherapie zusammenzufassen und mögliche Gefahren, die mit der Einnahme von Kurkuma einhergehen, zu ermitteln.

3. Material und Methoden

In diesem Kapitel wird die Methodik und das praktische Vorgehen dieser Arbeit erläutert.

3.1. Literaturrecherche

Eine ausführliche Datenbankrecherche in den Datenbanken PubMed, Livivo, Cochrane Library und Google Scholar wurde durchgeführt und bis zum Stichtag 10. November 2021 auf Ergebnisse zur Wirksamkeit und Anwendung von Kurkuma in der Krebstherapie durchsucht.

Es wurde der folgende Suchstring angewendet:

```
((cancer) OR (neoplasm) OR (chemotherapy)) AND ((curcumin) OR (turmeric) OR (curcuma longa))
```

Die Auswahl wurde auf klinische Studien in englischer und deutscher Sprache eingeschränkt, die in den letzten 10 Jahren veröffentlicht wurden. Weitere Einschlusskriterien waren menschliche Probanden mit bestehender Krebserkrankung, sowie Studien, die die Anforderungen eines RCTs erfüllten. Pilotstudien wurden nicht ausgeschlossen, jedoch in einem eigenen Kapitel behandelt. Ausschlusskriterien waren Tierversuche oder In-vitro-Studien, Studienprotokolle, sowie Studien mit ausschließlich gesunden Teilnehmern. Die Ergebnisse wurden anschließend bearbeitet und die Literaturverzeichnisse nach weiteren Studien zum Thema durchsucht.

3.2. Bewertung der Studien

Die Bewertung der Studien erfolgte anhand der Risk of Bias Bewertung nach Cochrane⁴² und der „CONSORT-Checklist“⁴³. Eine entsprechende Tabelle wurde erstellt, in der die einbezogenen Studien eingetragen und bewertet wurden.

3.3. Übersicht Flow- Chart der Ergebnisse der Literaturrecherche

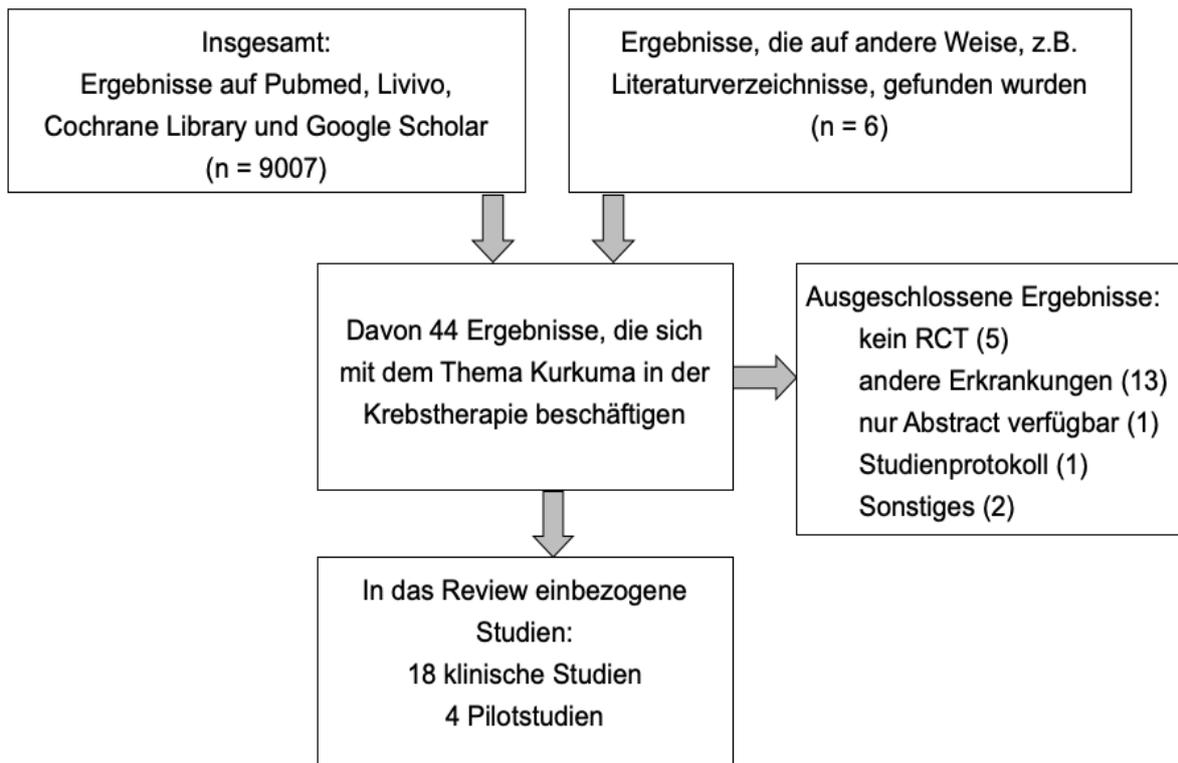


Abbildung 4: Flow-Chart der Literaturrecherche

Die aufgeführten Studien wurden mithilfe der nachstehenden, einheitlichen Kriterien analysiert und bewertet. Im Folgenden werden diese Kriterien dargestellt und erläutert.

a) Ergebnisse

Darstellung der Studienergebnisse

b) Nebenwirkungen

Darstellung aufgetretener Nebenwirkungen in den Untersuchungsgruppen

c) Bias-Potential

Tabellarische Darstellung des RoB-Potentials nach Cochrane mit Begründung anhand von Zitaten aus der jeweiligen Studie

- + = geringes RoB
- - = hohes RoB
- ? = unklares RoB

d) Schlussfolgerung

Darstellung der Schlussfolgerungen der Autoren

e) Messinstrument

Darstellung der angewandten Messinstrumente

f) Chemotherapie-Protokoll / Strahlentherapie

Darstellung des Chemotherapie-Protokolls und/oder der Strahlentherapie der Patienten

g) Verblindung

Darstellung der Art und Weise der Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals und ihrer Durchführung

h) Sonstiges

Sonstige Auffälligkeiten im Studienablauf und Besonderheiten des Kurkuma-Präparats

4. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die einzelnen klinischen Studien dargestellt und anhand der RoB-Kriterien nach Cochrane sowie der CONSORT-Checklist bewertet.

4.1. Klinische Studien

In der nachfolgenden Tabelle sind alle klinischen Studien geordnet nach ihrem Erscheinungsjahr aufgeführt.

Tabelle 1: Studienübersichtstabelle

Autor/Jahr/Land	Studientitel	Studienart	Studienfrage	Präparat/ Dosis	Teilnehmer (Dropout)/ Alter	Erkrankung	Ergebnis
RCT's							
Hidayat et al./ 2021/ Indonesien	"Analysis of Curcumin as a Radiosensitizer in Cancer Therapy with Serum Survivin Examination: Randomised Control Trial"	randomisierte, kontrollierte Studie	Wie ist die Wirksamkeit von Curcumin als Radiosensibilisierungsmittel bei der Strahlentherapie von Gebärmutterhalskrebs?	7 Tage vor der Strahlentherapie bis zum Tag der Strahlentherapie Höchstdosis von 4 g Curcumin/d oral	40 (-)/ 25-73 Jahre	Gebärmutterhalskrebs-Patientinnen im Stadium IIB-IIIB	Curcumin ist ein wirksamer Radiosensibilisator für die Behandlung von Gebärmutterhalskrebs
Basak et al./ 2020/ USA	"A Randomized, Phase 1, Placebo-Controlled Trial of APG-157 in Oral Cancer Demonstrates Systemic Absorption and an Inhibitory Effect on Cytokines and Tumor-Associated Microbes"	doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, klinische Studie	Wie ist die systemische Wirkung von APG-157 auf Zytokine und Tumor assoziierte Mikroben bei Patienten mit Mundhöhlenkrebs?	APG-157, 100 mg o. 200 mg (3x) / d.	32 (7) / 33-75 Jahre	Kopf- und Halskrebs / Gesunde Teilnehmer	APG-157 wird gut resorbiert, reduziert die Entzündung und lockt T-Zellen zum Tumor
Neetha et al./ 2020/ Indien	"Chemopreventive Synergism between Green Tea Extract and Curcumin in Patients with Potentially Malignant Oral Disorders: A Double-blind, Randomized Preliminary Study"	doppelblinde, randomisierte, klinische Studie	Wie ist die Wirkung von Grüntee-Extrakt und Curcumin bei Patienten mit oralen potenziell malignen Erkrankungen?	Grüntee-Extrakt [topisch + systemisch (800 mg/d)] oder Curcumin [topisch + systemisch (950 mg/d)] oder eine Kombinations-therapie	90 (30) / 16-82 Jahre	PMOD	klinische Ansprechrate bei OPMDs in der Kombinationsgruppe (n = 13; 65 %) statistisch signifikant höher als in der Curcumin- (n = 11; 55 %) und der Grüntee-Extrakt-Gruppe (n = 7; 35 %)

Saghatelyan et al./ 2020/ Armenien	"Efficacy and safety of curcumin in combination with paclitaxel in patients with advanced, metastatic breast cancer: A comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial"	doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, vergleichende klinische Parallelgruppenstudie	Wie ist die Wirksamkeit und Sicherheit einer intravenösen Curcumin-Infusion in Kombination mit Paclitaxel bei Patientinnen mit metastasiertem und fortgeschrittenem Brustkrebs?	Paclitaxel plus Curcumin (CUC-1, 300 mg Lösung, einmal pro Woche) intravenös über 12 Wochen mit 3 Monaten Nachbeobachtung	150 (17) / 28-75 Jahre	fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs nach mindestens einer vorangegangenen Chemotherapie	Die Behandlung mit Curcumin in Kombination mit Paclitaxel war der Paclitaxel-Behandlung überlegen.
Howells et al./ 2019 / Vereinigtes Königreich	"Curcumin Combined with FOLFOX Chemotherapy Is Safe and Tolerable in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in a Randomized Phase IIa Trial"	offene, randomisierte, kontrollierte Studie	Wie ist die Sicherheit, Wirksamkeit, Lebensqualität, Neurotoxizität bei Patienten, die eine Folsäure/5-Fluorouracil/Oxaliplatin-Chemotherapie (FOLFOX) erhalten, im Vergleich zu FOLFOX + 2 g orales Curcumin/d (CUFOX) ?	Curcumin 2 g (+FOLFOX)	28 (1) / 53-78 Jahre	metastasiertes kolorektales Karzinom	Curcumin ist eine sichere und verträgliche Ergänzung zur FOLFOX-Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom.
Saadipoor et al./ 2019/ Iran	"Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial of nanocurcumin in prostate cancer patients undergoing radiotherapy"	doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, klinische Studie	Wie ist die Wirkung von Nanocurcumin bei der Vorbeugung oder Milderung einer strahleninduzierten Proktitis bei Prostatakrebspatienten, die sich einer RT unterziehen?	Nanocurcumin (120 mg/d)	72 (8) / 51-82 Jahre	Prostatakrebs	Diese Studie war zu schwach, um die Wirksamkeit von Nanocurcumin in diesem klinischen Umfeld festzustellen.
Choi et al./ 2018/ Südkorea	"A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the role of curcumin in prostate cancer patients with intermittent androgen deprivation"	doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, klinische Studie	Wie beeinflusst die 6 monatige Einnahme von Curcumin die IAD Behandlung?	Curcumin 1440 mg/ d für 6 Monate	97 (15)/ 62-79 Jahre	Prostatakrebs	Curcumin hat keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtbehandlungsdauer der IAD. Ein PSA-Anstieg wird durch die Curcumin-Einnahme unterdrückt.
Cruz- Carrera et al./ 2018 /PuertoRico & USA	"Efficacy and Safety of Curcumin in Treatment of intestinal adenomas in patients with familial adenomatous polyposis"	doppelblinde, randomisierte, klinische Studie	Wie ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Curcumin bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis?	Curcumin (3000 mg oral/ d)	44 (18) / 18-85 Jahre	familiäre adenomatöse Polyposis	Es sind keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe nach 12 Monaten feststellbar.

Zhu et al./ 2018/ China	"Reducing postsurgical exudate in breast cancer patients by using San Huang decoction to ameliorate inflammatory status: a prospective clinical trial"	doppelblinde, randomisierte, klinische Studie	Wie ist die Wirksamkeit einer vielversprechenden chinesischen Kräuterformel, San Huang Dekokt, auf die Wundentzündungsreaktion nach Mastektomie?	chinesische Kräuterformel, San Huang Dekokt, aus <i>Radix astragali</i> , <i>Radix et rhizoma rhei</i> , und <i>Rhizoma curcuma longa</i> 200 ml/d.	30 (-) / 30-70 Jahre	Brustkrebs	Die perioperative Behandlung mit SHD verringerte effektiv das postoperative Exsudat und verbesserte die Entzündungssymptome bei Patientinnen, die sich einer Operation wegen Brustkrebs unterzogen
Van Die et al./ 2017/ Australien	"A placebo-controlled double-blinded randomized pilot study of combination phytotherapy in biochemically recurrent prostate cancer"	doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, klinische Parallelstudie	Welche Auswirkungen hat eine phytotherapeutische Intervention (mit Kurkuma, Resveratrol, grünem Tee und Brokkolisprossen) auf die PSA-Verdopplungszeit bei Männern mit Prostatakrebs?	Curcumin 100 mg	22 (2)/ 36-84 Jahre	Prostatakrebs	Unterschiede nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen
Feize et al./ 2016 / China	"A Randomized Controlled Study to Observe the Efficacy of External Treatment With a Traditional Chinese Medicine Herbal Ointment on Malignant Plural Effusion: Outcome Report and Design Review"	randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie	Wie ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Kang'ai Xiaoshui-Salbe zur äußerlichen Behandlung von MPE?	Kang'ai Xiaoshui-Salbe (TCM-Kräutersalbe) - (<i>Astragalus membranaces</i> , <i>Semen pharbitidis</i> , <i>Cassia-Zweig</i> , <i>Pericarpium arecae</i> , <i>Curcuma zedoary</i> , <i>Borneol</i>) 10g	72 (7)/ 40-79 Jahre	maligner Pleuraerguss	Kang'ai Xiaoshui-Salbe zeigt Potential zur Reduktion des MPE.
Belcaro et al./ 2014/ Italien	"A Controlled Study of a Lecithinized Delivery System of Curcumin (Meriva) to Alleviate the Adverse Effects of Cancer Treatment"	randomisierte, placebo-kontrollierte, klinische Studie	Wie ist die Wirksamkeit von Meriva bei der Linderung der Nebenwirkungen von Chemo- und Strahlentherapie?	Meriva 3 x 500 mg (je 100 mg Curcuminoide enthalten) - 300 mg Curcuminoide/ d	158 (2) / 35-70 Jahre	solide Tumore [Dickdarm/Rektum (34 %), Leber oder Niere (12 %), Magen (11 %), Lunge (23 %), weibliches Genitalsystem einschließlich Eierstöcke (11 %)] oder hämatologische Tumore (9 %)	Lecithinisiertes Curcumin kann die mit der Chemo- und Strahlentherapie verbundenen Nebenwirkungen lindern.

Panahi et al./ 2014/ Iran	“Adjuvant Therapy with Bioavailability-Boosted Curcuminoids Suppresses Systemic Inflammation and Improves Quality of Life in Patients with Solid Tumors: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial”	doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie	Wie ist die Wirksamkeit von Curcuminoiden als adjuvante Therapie bei Krebspatienten?	Meriva Kapseln 300 mg (180 mg / d)	96 (16) / 25-65 Jahre	Tumorpatienten	Die Curcuminoid-Supplementierung war mit einer signifikant größeren Verbesserung der Lebensqualität und einer Reduktion der Entzündungsmediatoren im Vergleich zu Placebo verbunden.
Thomas et al./ 2014/ Vereinigtes Königreich	“A double-blind, placebo-controlled randomised trial evaluating the effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA progression in men with prostate cancer—the UK NCRN Pomi-T study”	doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, klinische Studie	Kann die Ergänzung der Ernährung mit einem polyphenolreichen Nahrungsergänzungsmittel, das eine Mischung aus Grüntee-Extrakt, Granatapfel, Brokkoli und Kurkuma enthält, die PSA-Progression beeinflussen?	Kapseln mit: Granatapfel, grünem Tee, Brokkoli und Kurkuma	283 (4) / 53-89 Jahre	Prostatakrebs	Es zeigte sich eine signifikante, kurzfristige Wirkung auf die PSA-Progression.
Ryan et al./ 2013/ USA	Curcumin for Radiation Dermatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Thirty Breast Cancer Patients	randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte klinische Studie	Kann Curcumin den Grad einer Strahlendermatitis verringern?	6 g Curcumin	30 (5)/ ø 58 Jahre	Nicht-entzündlicher Brustkrebs oder Carcinoma in situ	Die orale Gabe von Curcumin kann den Schweregrad der Strahlendermatitis bei Brustkrebspatientinnen reduzieren.
Golombick et. al /2012 / Australien	“Monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and curcumin: A randomized, double-blind placebo- controlled cross-over 4 g study and an open-label 8 g extension_study”	doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Cross-over-Studie	Wie ist die FLC-Antwort und der Knochenumsatz bei Patienten mit MGUS und SMM?	4 g Curcumin / 8 g (Verlängerungsstudie)	36 (11) 43-90 Jahre	monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) schwelendes multiples Myelom (SMM)	Es zeigte sich ein positiver Effekt von Curcumin auf die Leichtketten bei MGUS- und SMM-Patienten. Curcumin könnte das Potenzial haben, den Krankheitsprozess bei Patienten mit MGUS und SMM zu verlangsamen.

Ghalaut et al./ 2011/ Indien	"Effect of imatinib therapy with and without turmeric powder on nitric oxide levels in chronic myeloid leukemia"	randomisierte, klinische Studie	Wie wirkt Curcumin während einer Imatinib Therapie auf die NO-Werte?	Curcumin (+ Imatinib)	50 (-) / 14-82 Jahre	CML	Curcumin wirkt als Adjuvans zu Imatinib bei der Senkung der NO-Werte.
He et al./ 2011/ China	"Upregulation of p53 Expression in Patients with Colorectal Cancer by Administration of Curcumin"	doppelblinde, randomisierte, klinische Studie	Wie ist die Wirkung einer Curcumin-Behandlung auf den Gesundheitszustand von Patienten mit kolorektalem Karzinom?	360 mg Curcumin 3x tägl.	125 (k.A. zu Dropout)/ 34-82 Jahre	Darmkrebs (CRC)	Die Curcumin-Behandlung verbessert den allgemeinen Gesundheitszustand von Patienten mit kolorektalem Karzinom über den Mechanismus der erhöhten Expression des p53-Moleküls in Tumorzellen und beschleunigt die Apoptose der Tumorzellen.
Pilotstudien							
Mahammedi et al./ 2016/ Frankreich	"The New Combination Docetaxel, Prednisone and Curcumin in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer: A Pilot Phase II Study"	nicht-randomisierte, offene Pilotstudie	Wie ist die Wirksamkeit von Docetaxel / Curcumin bei Patienten mit Prostatakrebs?	6 Zyklen Docetaxel/ Prednison unter Standardbedingungen in Kombination mit 6000 mg/d Curcumin oral (Tag - 4 bis Tag + 2 von Docetaxel) (12 Kapseln / d)	26 (4) / 58-83 Jahre	Prostatakrebs	Ein PSA-Ansprechen wurde bei 59 % der Patienten beobachtet.
Patil et al./ 2015/ Indien	Use of Curcumin Mouthrinse in Radio-Chemotherapy Induced Oral Mucositis Patients: A Pilot Study	Pilotstudie	Wie ist die Wirksamkeit einer Curcuminhaltigen Mundspülung bei strahleninduzierter oraler Mukositis?	Curcumin-Mundspülung 0,004 %	20 / 39-71 Jahre	Mundhöhle/ Pharynx/ Kehlkopf-Krebs	Curcumin-Mundwasser ist gut verträglich und wirksam bei Radio-Chemotherapie induzierter oraler Mukositis.

<p>Palatty et al./ 2014 / Indien</p>	<p>“Topical application of a sandal wood oil and turmeric based cream prevents radiodermatitis in head and neck cancer patients undergoing external beam radiotherapy: a pilot study”</p>	<p>randomisierte, verblindete Pilotstudie</p>	<p>Wie ist die Wirksamkeit einer Kurkuma- und Sandelholzöl haltigen Creme bei Radiodermatitis bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren?</p>	<p>Kurkuma- und Sandelholzöl-haltige Creme Vicco Kurkuma-Creme (VTC) 2 g</p>	<p>50 (4) / 45-62 Jahre</p>	<p>Kopf- und Halskrebs</p>	<p>VTC ist wirksam in der Prävention von Radiodermatitis.</p>
<p>Irving et al./ 2013/ Vereinigtes Königreich</p>	<p>“Prolonged biologically active colonic tissue levels of curcumin achieved after oral administration - a clinical pilot study including assessment of patient acceptability”</p>	<p>Pilotstudie</p>	<p>Wie ist der Gehalt an Curcuminoiden in der kolorektalen Schleimhaut von Patienten, die sich einer kolorektalen Endoskopie oder einer chirurgischen Resektion unterzogen haben?</p>	<p>5 × 470 mg Kapseln (insgesamt 2,35 g Curcuminoiden) täglicher oraler Curcumin-C3-Komplex für 14 Tage</p>	<p>28 (4) / >18 Jahre</p>	<p>positives okkultes Blut im Stuhl im Rahmen des kolorektalen Screening-Programms oder Diagnose eines kolorektalen Karzinoms</p>	<p>Die im gewaschenen Gewebe verbliebenen Curcuminoiden betragen zwischen 17 % (chirurgisch) und 74 % (endoskopisch) der in ungewaschenen Proben gemessenen Werte, wobei die mittleren Werte im gewaschenen Gewebe bei $18,85 \pm 6,8 \mu\text{g/g}$, $3,6 \pm 1,4 \mu\text{g/g}$ und $1,6 \pm 1,0 \mu\text{g/g}$ für Curcumin, DMC und bDMC lagen.</p>

4.1.1. Hidayat et al. (2021) ⁴⁴

Tabelle 2: Studienübersicht Hidayat et al.

Studie	Titel	“Analysis of Curcumin as a Radiosensitizer in Cancer Therapy with Serum Survivin Examination: Randomised Control Trial”
	Jahr	2021
Methodik	Art der Studie	randomisierte, kontrollierte Studie
	Studienfrage	Wie ist die Wirksamkeit von Curcumin als Radiosensibilisierungsmittel bei der Strahlentherapie von Gebärmutterhalskrebs?
	Studienort	Indonesien
	Studiengröße/ (Dropouts)	40 (-)
	Dropouts begründet	-
	Studiendosis und Verabreichungsform	4 g Curcumin/d, Verabreichungsform: Kapseln
Teilnehmer	Altersverteilung	25 – 73 Jahre
	Geschlecht	weiblich (40)
	Gesundheitszustand	Zervixkarzinom Stadium IIB-IIIB
Interventionen	Interventionsgruppe	Strahlentherapie und Curcumin Therapie 7 Tage vor der Strahlentherapie bis zum Tag der Bestrahlung in einer maximalen Dosierung von 4 g/d oral
	Kontrollgruppe	Strahlentherapie plus Placebo
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	Survivin-Wert
	Untersuchungsmethode	Blutuntersuchung

a) Ergebnisse

Von den Patienten, die mit Curcumin behandelt wurden, sprachen 17 (85,0 %) vollständig auf die Strahlentherapie an, während 3 Patienten (15,0 %) ein teilweises Ansprechen zeigten. In der Placebogruppe zeigten 11 (55 %) Patienten ein vollständiges Ansprechen auf die Strahlentherapie, während 9 (45 %) Patienten ein teilweises Ansprechen zeigten. Die Unterschiede waren statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,025.

b) Nebenwirkungen

Die Autoren haben laut eigener Aussage die mit Curcumin verbundenen Nebenwirkungen in den beiden Gruppen nicht systematisch untersucht.

c) Bias-Potential

Tabelle 3: Bias-Potential Hidayat et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	?	keine Aussage darüber, wie Randomisierung erfolgte
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	+	“The placebo was provided to patients in a blinded manner.”
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	+	“Both curcumin and vitamin B complex capsules had the same appearances.”
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	?	keine Aussage
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	?	keine Aussage
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	?	keine Aussage
Andere Ursachen für Bias	+	keine anderen Ursachen erkannt
Gesamtbias	?	

d) Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen, dass der Rückgang der Survivin-Werte in der Curcumin-Gruppe höher war als in der Placebo-Gruppe. Da Survivin Werte ein Indikator für den Erfolg der Strahlentherapie sind, schlussfolgern die Autoren, dass Curcumin als natürlicher Radiosensibilisator wirksam ist.

e) Messinstrument

Blutuntersuchung: Survivin-Werte

f) Chemotherapie-Protokoll/ Bestrahlung

Es ist kein Chemotherapie-Protokoll vorhanden.

g) Verblindung

Es gibt keine Angaben über die Durchführung der Randomisierung. Die Verblindung geschah durch exakt gleiches Aussehen der Studienmedikation und des Placebos.

h) Sonstiges

Es liegen keine genauen Daten zur Patientengenerierung, Dropoutrate etc. vor.

4.1.2. Basak et al. (2020) ⁴⁵

Tabelle 4: Studienübersicht Basak et al.

Studie	Titel	“A Randomized, Phase 1, Placebo-Controlled Trial of APG-157 in Oral Cancer Demonstrates Systemic Absorption and an Inhibitory Effect on Cytokines and Tumor-Associated Microbes”
	Jahr	2020
Methodik	Art der Studie	doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, klinische Studie der Phase 1
	Studienfrage	Wie ist die systemische Wirkung von APG-157 auf Zytokine und Tumor assoziierte Mikroben bei Patienten mit Mundhöhlenkrebs?
	Studienort	USA
	Studiengröße/ (Dropouts)	32 (7)
	Dropouts begründet	nein
	Studiendosis und Verabreichungsform	100 – 200 mg (3x / d), Verabreichungsform: Lutschtablette
Teilnehmer	Altersverteilung	33 – 75 Jahre
	Geschlecht	männlich (24) / weiblich (1)
	Gesundheitszustand	12 Krebspatienten (Kopf- und Halskrebs) / 13 gesunde Patienten
Inter- ventionen	Interventionsgruppe	APG-157, 100 mg oder 200 mg, 3 Stunden lang jede Stunde oral
	Kontrollgruppe	Gelatine-Lutschtabletten 100 – 200 mg
Daten- erfassung	Untersuchte Parameter	Blut (2 ml Serum) und Speichel (10 ml) vor der Behandlung und jeweils eine Stunde nach der Behandlung, sowie 24 Stunden nach Behandlung
	Untersuchungs- methoden	EKG vor Behandlung und 24 Stunden nach Behandlung Serumuntersuchung (Toxizität) IL-1 β -, IL-6- und IL-8-Konzentrationen in der Speichelüberstandsflüssigkeit Serumkonzentrationen von: Curcumin, DMC, BDMC (Bisdemethoxycurcumin), THC (Tetrahydrocurcumin), CG (Glucuronidated Curcumin), DMCG (DMC-Glucuronide), BDMCG (BDMC-Glucuronide)

a) Ergebnisse

Es zeigte sich eine erniedrigte Zytokin-Konzentration im Speichel nach Behandlung mit APG-157, einschließlich der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und IL-8.

Zudem wurde eine Reduktion der Bacteroides-Spezies festgestellt. Tumorproben eines Krebspatienten vor und nach der Behandlung zeigten die Ansammlung von T-Zellen in der Tumormikroumgebung.

Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied in der mikrobiellen Zusammensetzung, gemessen an der Beta-Diversität, zwischen Krebspatienten und Kontrollpatienten.

b) Nebenwirkungen

Keiner der Probanden berichtete über Nebenwirkungen.

c) Bias-Potential

Tabelle 5: Bias-Potential Basak et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	?	keine Aussage darüber, wie Randomisierung erfolgte
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	?	keine Aussage
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	?	keine Aussage
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	?	keine Aussage
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	?	keine Aussage
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	-	ein Patient wird hervorgehoben (Tumor-OP)
Andere Ursachen für Bias	+	keine weiteren Ursachen erkannt
Gesamtbias	?	

d) Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass APG-157 als therapeutisches Medikament in Kombination mit einer Immuntherapie dienen könnte.

Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass APG-157 über einen Mikrobiom-vermittelten Weg eine antikanzerogene Wirkung hat.

e) Messinstrument

- Multiplex-Immunfluoreszenzanalyse: Gewebe wurden mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt und auf T-Zellen (CD4- und CD8-Zellen) und PD-L1- und PD-1-Expression untersucht.
- EKG
- Statistik:
 - Fisher-Exact-Test: Zytokindaten des Speichels
 - Chi-Quadrat-Test und Student-t-Test: RNA-Seq-Daten
 - Statistische Signifikanz bei $p < 0,05$

f) Chemotherapie-Protokoll

Es ist kein Chemotherapie-Protokoll vorhanden.

g) Verblindung

Es wird nicht über die Art und Durchführung der Verblindung berichtet.

h) Sonstiges

Bei dem Präparat APG-157 handelt es sich um Lutschtabletten, die je 100 – 200 mg Curcumin enthalten.

4.1.3. Neetha et al. (2020) ⁴⁶

Tabelle 6: Studienübersicht Neetha et al.

Studie	Titel	“Chemopreventive Synergism between Green Tea Extract and Curcumin in Patients with Potentially Malignant Oral Disorders: A Double-blind, Randomized Preliminary Study”
	Jahr	2020
Methodik	Art der Studie	doppelbinde, randomisierte Studie
	Studienfrage	Wie ist die Wirkung von Grüntee-Extrakt und Curcumin bei Patienten mit oralen potenziell malignen Erkrankungen der Mundhöhle?
	Studienort	Indien
	Studiengröße/ (Dropouts)	90 (30)
	Dropouts begründet	ja
	Studiendosis und Verabreichungsform	Grüntee-Extrakt [topisch + systemisch (800 mg / d)] oder Curcumin [topisch + systemisch (950 mg / d)] oder eine Kombinationstherapie Verabreichungszeitraum: 3 Monate Verabreichungsform: Kapseln (systemisch) und Gel (topisch)
Teilnehmer	Altersverteilung	16 – 82 Jahre
	Geschlecht	männlich (45) / weiblich (15)
	Gesundheitszustand	Patienten mit oralen potentiell malignen Erkrankungen (OPMD) der Mundhöhle z.B. Leukoplakie, orale submuköse Fibrose (OSMF) und erosiver Lichen planus
Interventionen	Interventionsgruppe	Curcumin [topisch + systemisch (950 mg/d)]
	Kontrollgruppen	Grüntee-Extrakt [topisch + systemisch (800 mg/d)], Kombinationstherapie
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	Biomarker Ki67, Cyclin D1 und p53
	Untersuchungsmethoden	Baseline- und 12-Wochen-Biopsien

a) Ergebnisse

Die klinische Ansprechrate bei OPMDs war in der Kombinationsgruppe (n = 13) mit 65 % signifikant höher als in der Curcumin-Gruppe (n = 11, 55 %) und der Grünteeextraktgruppe (n = 7, 35 %).

Obwohl es ein besseres klinisches Ansprechen gab, wurde ein histologisches Ansprechen (CR + PR) bei 15 % der Probanden im Kombinationsarm, 35 % im Curcumin-Arm und 30 % im Grüntee-Arm beobachtet.

b) Nebenwirkungen

Bei 51 % der Patienten traten Nebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Abdominalschmerz, Nausea, Insomnie, Diarrhö, Cephalgie, Obstipation, Flatulenz und Reflux. Dabei gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den drei Interventionsgruppen ($p > 0,05$).

c) Bias-Potential

Tabelle 7: Bias-Potential Neetha et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	+	“To balance prognostic factors in each arm, the Pocock-Simon dynamic allocation scheme was used for randomization “
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	+	“Suitable patients were randomized to one of the three treatment arms equally in a double-blinded manner”
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	+	“..wherein both investigator and patients were not shown the treatment assignments except the study supervisor.”
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	+	„Two pathologists (S K and N, who were both blinded to the clinical and histological parameters) assessed IHC staining individually using light microscopy”
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	+	Anzahl fehlender Daten zwischen den Gruppen gleich verteilt (je 10)

Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	+	kein selektives Berichten erkannt
Andere Ursachen für Bias	+	keine weiteren Ursachen erkannt
Gesamtbias	+	

d) Schlussfolgerung

Die Autoren sind der Meinung, dass die Kombination von grünem Tee und Curcumin eine sichere Methode zur Behandlung von OPMDs ist und begründen dies vor allem mit der Herabregulierung der Biomarker von p53, Cyclin D1 und Ki67 nach dreimonatiger Therapie. Sie schlussfolgern, dass die Kombination von grünem Tee und Curcumin als wirksame Behandlung potenziell bösartiger oraler Erkrankungen mit guter Sicherheit, klinischem Ansprechen und einer damit verbundenen Biomarker-Modulation dienen kann, aber ineffektiv war, um eine Verbesserung der oralen Krebsfreiheit herbeizuführen (histologisches Ansprechen).

e) Messinstrument

Biopsien bei Studienbeginn und nach 12 Wochen

Statistik:

- Shapiro-Wilk-Test
- Kruskal-Wallis ANOVA: Vergleich zwischen den Gruppen
- Mann-Whitney-U-Test: paarweiser Vergleich
- Wilcoxon signed-rank Test: gruppeninterner Vergleich
- Chi-Quadrat-Test: Vergleich der Häufigkeiten der Kategorien von Variablen mit den Gruppen
- McNemar-Bowker-Test: Konkordanz zwischen histologischem und klinischem Ansprechen
- Statistische Signifikanz bei $p \leq 0,05$.

f) Chemotherapie-Protokoll

Es ist kein Chemotherapie-Protokoll vorhanden.

g) Verblindung

Das dynamische Zuteilungsschema von Pocock-Simon wurde für die Randomisierung verwendet.

Sowohl der Prüfer als auch die Patienten mit Ausnahme des Studienleiters waren gegenüber der Behandlungszuordnung verblindet.

h) Sonstiges

Es gibt keine genauere Darstellung der potentiell malignen Erkrankungen der Patienten. Zudem liegt keine Placebo Kontrolle vor, sondern alle drei Untersuchungsarme werden mit unterschiedlicher Medikation versehen.

Es liegt eine auffallend hohe Dropout-Rate vor (30 %).

4.1.4. Saghatelyan et al. (2020) ⁴⁷

Tabelle 8: Studienübersicht Saghatelyan et al.

Studie	Titel	“Efficacy and safety of curcumin in combination with paclitaxel in patients with advanced, metastatic breast cancer: A comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial”
	Jahr	2020
Methodik	Art der Studie	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, vergleichende klinische Parallelgruppenstudie
	Studienfrage	Wie ist die Wirksamkeit und Sicherheit einer intravenösen Curcumin-Infusion in Kombination mit Paclitaxel bei Patientinnen mit metastasiertem und fortgeschrittenem Brustkrebs?
	Studienort	Armenien
	Studiengröße/ (Dropouts)	150 (17)
	Dropouts begründet	ja
	Studiendosis und Verabreichungsform	Injektionslösung mit 300 mg Curcumin
Teilnehmer	Altersverteilung	28 – 75 Jahre
	Geschlecht	weiblich (133)
	Gesundheitszustand	fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs nach mindestens einer vorangegangenen Chemotherapie, geschätzte Lebenserwartung von ≥ 3 Monaten
Interventionen	Interventionsgruppe	Paclitaxel + 300 mg Curcumin, wöchentlich über 12 Wochen
	Kontrollgruppe	Paclitaxel + Placebo aus einer Injektionslösung Riboflavin (200 mg in 20 ml)
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	objektive Ansprechrates (ORR), progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur Tumorprogression (TTP), Zeit bis zum Versagen der Tumorbehandlung (TTTF), Sicherheit und Lebensqualität
	Untersuchungsmethoden	CT, Röntgenaufnahmen, Ultraschall, MRT, QOL-Fragebogen, Nachuntersuchung nach 4 und 12 Wochen nach Abschluss der Behandlung

a) Ergebnisse

Die Intention-to-Treat (ITT)-Analyse ergab, dass die ORR der Curcumin-Gruppe bei einer Nachbeobachtungszeit von 4 Wochen signifikant höher war als die der Placebogruppe (51 % vs. 33 %, $p < 0,01$). Eine überlegene Wirkung von Curcumin gegenüber dem Placebo wurde sowohl bei Patienten, die die Behandlung abgeschlossen hatten, als auch bei allen in die ITT-Analyse einbezogenen Patienten 3 Monate nach Beendigung der Behandlung beobachtet. Es wurden keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen der Curcumin- und der Placebogruppe festgestellt, mit Ausnahme von Müdigkeit (3 in der Curcumin- bzw. 10 Patienten in der Placebogruppe, $p = 0,05$). Die selbst eingeschätzte allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten war unter Curcumin während der Behandlung und am Ende der Nachbeobachtung signifikant höher als unter Placebo.

b) Nebenwirkungen

Insgesamt berichteten 5 Patienten über Nebenwirkungen des Grades 3 – 4, davon 2 Patienten in der Placebogruppe und 3 Patienten in der Curcumin-Gruppe. In der Curcumin-Gruppe handelte es sich dabei um gastrointestinale Beschwerden, kardiologische Beschwerden, Störungen des Immunsystems oder des hepatobiliären Systems. In der Placebogruppe traten kardiologische Beschwerden, Lungenbeschwerden und Störungen des hepatobiliären Systems auf.

Während des zweiten Nachbeobachtungszeitraums wurden zwei Todesfälle gemeldet, beide in der Curcumin-Gruppe, die nach Angaben des Hausarztes der Patienten durch multiples Organversagen verursacht wurden und nicht im Zusammenhang mit Curcumin standen.

c) Bias-Potential

Tabelle 9: Bias-Potential von Saghatelyan et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	+	„At the first visit, each participant received a consecutive number starting from 001 to 150.“
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	+	“The placebo (...) which was not visually different from Curcumin.” „The appearance, smell, and color of both the preparations were similar and organoleptically indistinguishable.“
Verblindung von Studienpersonal/- teilnehmern (Performance bias)	+	„The randomization code was kept secret from the clinic and the participating investigators and was only revealed after the termination of the study.“

Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	?	keine Aussage
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	+	keine fehlenden Daten
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	+	keine selektives Berichten erkannt
Andere Ursachen für Bias	+	keine anderen Ursachen erkannt
Gesamtbias	+	

d) Schlussfolgerung

Die Autoren schlussfolgern, dass ihre Hypothese, dass Curcumin in Kombination mit Paclitaxel bei der Behandlung von fortgeschrittenem und metastasiertem Brustkrebs wirksam ist, durch die Studienergebnisse bestätigt wird.

e) Messinstrument

- CT
- Röntgenaufnahmen
- Ultraschall
- MRT
- QOL-Fragebogen
- Statistische Signifikanz bei $p < 0,05$

f) Chemotherapie-Protokoll

Wöchentlicher Therapieplan:

- Vorlastinfusion mit 8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl
- Curcumin (300 mg) oder Placebo, gelöst in 250 ml NaCl
- Paclitaxel (80 mg/m² Körperoberfläche) in 250 ml NaCl

g) Verblindung

Die Studienteilnehmer wurden nummeriert, wobei der Randomisierungscode vor der Klinik und den teilnehmenden Prüfärzten geheim gehalten wurde und erst nach Beendigung der Studie bekannt gegeben wurde. Die Verblindung geschah durch exakt gleiche Eigenschaften in Aussehen, Geruch und Farbe der Studienmedikation und des Placebos.

h) Sonstiges

Es gab keine sonstigen Auffälligkeiten.

4.1.5. Howells et al. (2019) ⁴⁸

Tabelle 10: Studienübersicht Howells et al.

Studie	Titel	“Curcumin Combined with FOLFOX Chemotherapy Is Safe and Tolerable in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in a Randomized Phase IIa Trial”
	Jahr	2019
Methodik	Art der Studie	offene, randomisierte, kontrollierte Phase IIa Studie
	Studienfrage	Wie ist die Sicherheit, Wirksamkeit, Lebensqualität, Neurotoxizität bei Patienten, die eine Folinsäure/5-Fluorouracil/Oxaliplatin-Chemotherapie (FOLFOX) erhalten, im Vergleich zu FOLFOX + 2 g orales Curcumin/d (CUFOX)?
	Studienort	Vereinigtes Königreich
	Studiengröße/ (Dropouts)	28 (1)
	Dropouts begründet	nein
	Studiendosis und Verabreichungsform	Curcumin 2 g oral (C3-Komplex), Verabreichungsform: Kapseln
Teilnehmer	Altersverteilung	53 – 78 Jahre
	Geschlecht	Keine Angabe
	Gesundheitszustand	metastasiertes kolorektales Karzinom
Interventionen	Interventionsgruppe	CUFOX (FOLFOX + 2 g Curcumin)
	Kontrollgruppe	FOLFOX Folinsäure/5- Fluorouracil/Oxaliplatin-Chemotherapie
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	Curcuminoid-Konzentrationen in Plasma, CXCL1 (Plasma), Lebensqualität, OS (overall survival)
	Untersuchungsmethoden	LC-Elektrospray-Ionisations-MS/MS-Assay (Curcumin), ELISA (CXCL1), Fragebogen (QL)

a) Ergebnisse

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Lebensqualität ($p = 0,248$) oder Neurotoxizität ($p = 0,223$). Curcumin-Glucuronid war bei Konzentrationen über 1,00 pmol/ml bei 15 von 18 Patienten, die CUFOX erhielten, nachweisbar.

Curcumin veränderte das Chemokin CXCL1 im Laufe der Zeit nicht signifikant ($p = 0,712$).

Nach 12 Zyklen erreichte die objektive Ansprechratesignifikanz ($p = 0,039$). Diese zeigt den Anteil der Patienten mit objektiver Tumorreduktion an und betrug 11,1 % in der FOLFOX-Gruppe und 53,3 % in der CUFOX-Gruppe mit einem p-Wert von 0,039.

b) Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die von den Autoren als möglicherweise im Zusammenhang mit Curcumin stehend eingeordnet wurden, waren hauptsächlich gastrointestinale Beschwerden, wobei Diarrhö am häufigsten auftrat. Ein Patient setzte das Curcumin wegen Nausea vorzeitig ab. Andere Nebenwirkungen waren Müdigkeit und periphere Neuropathie (Schweregrad 1 oder 2) und thromboembolische Ereignisse (Schweregrad 3 oder 4).

c) Bias-Potential

Tabelle 11: Bias-Potential Howells et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	+	„...and randomly assigned...“
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	-	offene Studie
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	-	offene Studie
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	-	offene Studie
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	?	keine Aussage
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	-	„After trial commencement, there were 2 protocol changes relating to inclusion criteria...“
Andere Ursachen für Bias	+	keine weiteren Ursachen gefunden
Gesamtbias	-	

d) Schlussfolgerung

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Curcumin eine sichere und verträgliche Ergänzung zur FOLFOX-Chemotherapie bei Patienten mit metastasierendem Dickdarmkrebs ist.

e) Messinstrument

- LC- Elektrospray-Ionisations-MS/MS-Assay: quantitative Analyse der Cucuminoidkonzentration, Datenerfassung unter Verwendung der MassLynx-Software
- ELISA: Plasmakonzentrationen von CXCL1 (wachstumregulierendes Onkogen)

f) Chemotherapie-Protokoll

- FOLFOX ± Bevacizumab oder
- CUFOX: FOLFOX ± Bevacizumab plus 2 g oraler Curcumin C3 Complex / d (enthält ~ 80 % Curcumin und 20 % Demethoxycurcumin und Bisdemethoxycurcumin)
- Die Chemotherapie wurde einmal alle 2 Wochen verabreicht.

g) Verblindung

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung durchgeführt.

h) Sonstiges

Die Randomisierung wurde im Verhältnis 2:1 vorgenommen. Es wurden 9 Teilnehmer der FOLFOX ± Bevacizumab Gruppe zugewiesen und 18 Teilnehmer erhielten CUFOX ± Bevacizumab.

4.1.6. Saadipoor et al. (2019) ⁴⁹

Tabelle 12: Studienübersicht Saadipoor et al.

Studie	Titel	“Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial of nanocurcumin in prostate cancer patients undergoing radiotherapy”
	Jahr	2019
Methodik	Art der Studie	randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie
	Studienfrage	Wie ist die Wirkung von Nanocurcumin bei der Vorbeugung und/oder Milderung einer strahleninduzierten Proktitis bei Prostatakrebspatienten, die sich einer Radiotherapie unterziehen?
	Studienort	Iran
	Studiengröße/ (Dropouts)	72 (8)
	Dropouts begründet	ja
	Studiendosis und Verabreichungsform	Nanocurcumin (120 mg/d) in Kapselform
Teilnehmer	Altersverteilung	51 – 82 Jahre
	Geschlecht	männlich (64)
	Gesundheitszustand	Adenokarzinom der Prostata
Interventionen	Interventionsgruppe	Nanocurcumin (120 mg/d) oral
	Kontrollgruppe	Placebo
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	Grad der strahleninduzierte Proktitis, Zystitis, Ansprechen des Tumors, Serumharnstoff, Leberenzyme, C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate, Ferritin und Kreatinin
	Untersuchungsmethoden	Blutuntersuchung: vor, während und nach der Behandlung

a) Ergebnisse

In der Nanocurcumin-Gruppe wurde im Vergleich zur Placebo-Gruppe kein signifikanter Rückgang der Proktitis-Rate beobachtet. Auch in Bezug auf Proktitis (\geq Grad II), Zystitis (\geq Grad I/II) und Dauer der Strahlentoxizität gab es keinen signifikanten Unterschied

zwischen den beiden Gruppen. Zudem waren keine signifikanten Unterschiede der Nadir-Werte zwischen den beiden Gruppen feststellbar.

Beim prozentualen Anstieg des ADC des Tumors (als sekundärer Endpunkt) wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt ($p = 0,574$).

b) Nebenwirkungen

Es wird nicht über Nebenwirkungen berichtet.

c) Bias-Potential

Tabelle 13: Bias-Potential Saadipoor et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	+	„Participants were randomly assigned to one of two parallel groups in 1:1 ratio to receive either nanocurcumin (120 mg/day) or placebo...“
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	+	„An Internet-generated randomization list of permuted blocks of sizes 4 or 6 was drawn up by an investigator with no clinical involvement in the trial to randomly assign patients to nanocurcumin or placebo.“ “The nanocurcumin and placebo were in capsule form and identical in appearance.“
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	+	„All patients, health care providers, data collectors, and outcome assessors were blinded to treatment allocation.“
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	+	„All patients, health care providers, data collectors, and outcome assessors were blinded to treatment allocation.“
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	-	„The lack of statistical significance in the percentage of the ADC increase is possibly due to large amounts of missing data as a consequence of incomplete imaging procedures for some patients.“
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	?	keine Aussage
Andere Ursachen für Bias	+	keine weiteren Ursachen gefunden
Gesamtbias	+	

d) Schlussfolgerung

Die Autoren sehen die geringe Anzahl der rekrutierten Patienten als eine Einschränkung der Studie. Die Studie ist laut Autorenaussage nicht ausreichend leistungsfähig, um die Studienhypothese zu bestätigen oder zu verwerfen.

e) Messinstrument

Blutuntersuchung: vor, während und nach der Behandlung
Serumharnstoff, Leberenzyme, C-reaktives Protein,
Erythrozytensedimentationsrate, Ferritin, Kreatinin

Grad der strahleninduzierten Proktitis, Zystitis

ADC: Ansprechen des Tumors

f) Chemotherapie-Protokoll/ Bestrahlung

50 Patienten erhielten eine hypofraktionierte IMRT (70,2 Gy, 2,7 Gy/Fraktion) mit einer Neun-Felder-Technik. 14 Patienten erhielten eine konventionelle 3D-konforme RT (bis zu 70 Gy, 2 Gy/Fraktion,) mit einer Sieben-Felder-Technik.

Alle Patienten erhielten eine neoadjuvante Hormontherapie.

g) Verblindung

Eine im Internet erstellte Randomisierungsliste mit permutiertem Blockdesign wurde von einem Prüfer erstellt, der nicht an der Studie beteiligt war, um die Patienten nach dem Zufallsprinzip eine der beiden Gruppen zuzuweisen.

Alle Patienten sowie das Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Die Verblindung der Studienteilnehmer geschah durch exakt gleiches Aussehen der Studienmedikation und des Placebos in Kapselform.

h) Sonstiges

Es gab keine Untersuchung der Nebenwirkungen.

4.1.7. Choi et al. (2019) ⁵⁰

Tabelle 14: Studienübersicht Choi et al.

Studie	Titel	“A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the role of curcumin in prostate cancer patients with intermittent androgen deprivation”
	Jahr	2019
Methodik	Art der Studie	doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, klinische Studie
	Studienfrage	Wie beeinflusst die 6-monatige Einnahme von Curcumin die IAD-Behandlung?
	Studienort	Südkorea
	Studiengröße/ (Dropouts)	97 (15)
	Dropouts begründet	nein
	Studiendosis und Verabreichungsform	Curcumin 1440 mg/d für 6 Monate, Verabreichungsform: Kapseln
Teilnehmer	Altersverteilung	62 – 79 Jahre
	Geschlecht	männlich
	Gesundheitszustand	Prostatakrebs (IAD Behandlung in off-treatment Phase)
Interventionen	Interventionsgruppe	240 mg Kapseln mit Curcuminoid-Pulver, zwei Kapseln 3x/d (1440 mg / d), 6 Monate Behandlungsdauer
	Kontrollgruppe	Placebo-Kapseln
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	monatliche Blutuntersuchung Testosteron PSA PSA-Progressionsrate HRQOL-Fragebogen
	Untersuchungsmethoden	HRQOL : FACT-P Fragebogen, IPSS Fragebogen, IIEF Fragebogen (zu Beginn und nach 6 Monaten)

a) Ergebnisse

Der Anteil der Patienten mit einer PSA-Progression während der aktiven Curcumin-Behandlungsperiode (6 Monate) war in der Curcumin-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe (10,3 % vs. 30,2 %, $p = 0,0259$).

Die Curcumin-Gabe hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtdauer der off-treatment Phase in der IAD-Behandlung.

b) Nebenwirkungen

Es traten häufiger Nebenwirkungen in der Placebogruppe als in der Behandlungsgruppe auf (16 von 46 vs. 7 von 45 Patienten). Die Patienten berichteten von verstärktem Harndrang. Es gab einen Fall von Inkontinenz in der Curcumin-Gruppe, sowie einen Fall eines schweren Pleuraergusses in der Placebogruppe.

c) Bias-Potential

Tabelle 15: Bias-Potential Choi et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	+	„Randomization was stratified by type of ADT (BCR or metastasis) and performed through a random permuted block design.“
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	?	keine Aussage
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	?	keine Aussage
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	?	keine Aussage
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	+	keine fehlenden Daten bei der Endpunkterhebung
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	+	kein selektives Berichten erkannt
Andere Ursachen für Bias	+	keine weiteren Ursachen erkannt
Gesamtbias	?	

d) Schlussfolgerung

Die Curcumin-Gabe hat keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtdauer der Behandlung der IAD. Curcumin in der vorliegenden Dosierung war laut Autorenaussage sicher und gut verträglich.

e) Messinstrument

HRQOL-Fragebogen:

- Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)-Fragebogen: zusammenfassender Gesamtscore von fünf Domänen-Scores (körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionelles Wohlbefinden und zusätzliche Bedenken)
- International Prostate Symptom Score (IPSS)-Fragebogen: Fragen zu Harnbeschwerden und zur Lebensqualität; niedrigere Werte spiegeln eine bessere HRQOL wider
- International Index of Erectile Function (IIEF-15)-Fragebogen: Erektionsfunktion, Orgasmusfunktion, sexuelles Verlangen und Befriedigung beim Geschlechtsverkehr; höhere Werte spiegeln eine bessere HRQOL wider

Blutuntersuchung: PSA- und Testosteronwerte, PSA-Progressionsrate

f) Chemotherapie-Protokoll

Es ist kein Chemotherapie-Protokoll vorhanden.

g) Verblindung

Die Verblindung geschah durch exakt gleiches Aussehen der Studienmedikation und des Placebos. Zur Verblindung des Studienpersonals gibt es keine weiteren Angaben.

h) Sonstiges

Es gab keine sonstigen Auffälligkeiten.

4.1.8. Cruz-Correra et al. (2018) ⁵¹

Tabelle 16: Studienübersicht Cruz-Correra et al.

Studie	Titel	“Efficacy and Safety of Curcumin in Treatment of intestinal adenomas in patients with familial adenomatous polyposis”
	Jahr	2018
Methodik	Art der Studie	doppelblinde, randomisierte, klinische Studie
	Studienfrage	Wie ist die Sicherheit und Wirksamkeit von reinem Curcumin bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis?
	Studienort	Puerto Rico/ USA
	Studiengröße/ (Dropouts)	62 (18)
	Dropouts begründet	ja
	Studiendosis und Verabreichungsform	Curcumin 3000 mg/d, Verabreichungsform: Kapseln
Teilnehmer	Altersverteilung	18 – 85 Jahre
	Geschlecht	männlich (16)/ weiblich (28)
	Gesundheitszustand	familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) mit 5 oder mehr intestinalen adenomatösen Polypen
Interventionen	Interventionsgruppe	Curcumin 1500 mg oral zweimal täglich Behandlungsdauer 12 Monate
	Kontrollgruppe	Placebokapseln
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	Anzahl und Größe der Polypen des unteren Gastrointestinaltraktes wurden alle 4 Monate für 1 Jahr untersucht
	Untersuchungsmethoden	flexible Video-Sigmoidoskopie, Blutbild

a) Ergebnisse

Nach 12 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der durchschnittlichen Anzahl von Polypen in der Placebogruppe gegenüber der Curcumin-Gruppe ($p = 0,58$). Auch die mittlere Polypengröße unterschied sich nicht signifikant zwischen der Curcumin-Gruppe und der Placebogruppe ($p = 0,76$).

b) Nebenwirkungen

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Nebenwirkungen zwischen den Gruppen. Es trat ein Fall von Pruritus Grad 1 in der Curcumin-Gruppe auf.

c) Bias-Potential

Tabelle 17: Bias-Potential Cruz-Correra et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	+	“The study pharmacist then dispensed either the curcumin or placebo capsules according to a computer-generated randomization list with a 1:1 allocation using a randomization block sizes of 4.2.4.”
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	+	“...or identical-appearing placebo capsules...”
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	+	“Participants, care providers and data analysts were blinded.”
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	?	Keine Aussage
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	+	Anzahl fehlender Daten zwischen den Gruppen gleich verteilt (je 1)
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	+	Kein selektives Berichten
Andere Ursachen für Bias	+	Keine weiteren Ursachen gefunden
Gesamtbias	+	

d) Schlussfolgerung

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die Verwendung von reinem Curcumin in einer oralen Dosis von 3000 mg pro Tag nicht zur Regression von Darmadenomen bei FAP-Patienten führt.

e) Messinstrument

komplettes Blutbild: Werte von Glukose, Blutharnstoffstickstoff, Serumkreatinin,
Serumelektrolyten und Bilirubin

Statistik:

- t-Test: Vergleich der endgültigen mittleren Polypenzahlen in den beiden Studienarmen
- Chi-Quadrat-Test nach Fisher : Vergleich der unerwünschten Ereignisse und Zunahmen der Polypenbelastung

f) Chemotherapie-Protokoll

Es ist kein Chemotherapie-Protokoll vorhanden.

g) Verblindung

Die Verblindung geschah durch gleiches Aussehen der Studienmedikation und der Placebokapseln. Die Verblindung des Studienpersonals wurde erwähnt, es gibt jedoch keine weiteren Angaben über die Art und Durchführung.

h) Sonstiges

Es gab keine sonstigen Auffälligkeiten.

4.1.9. Zhu et al. (2018) ⁵²

Tabelle 18: Studienübersicht Zhu et al.

Studie	Titel	“Reducing postsurgical exudate in breast cancer patients by using San Huang decoction to ameliorate inflammatory status: a prospective clinical trial”
	Jahr	2018
Methodik	Art der Studie	randomisierte, doppelblinde, klinische Studie
	Studienfrage	Wie ist die Wirksamkeit von San Huang Dekokt auf die Wundentzündungsreaktion nach Mastektomie?
	Studienort	Shanghai
	Studiengröße/ (Dropouts)	35 (5)
	Dropouts begründet	ja
	Studiendosis und Verabreichungsform	200 ml SHD/d, Verabreichungsform: Absud
Teilnehmer	Altersverteilung	30 – 70 Jahre
	Geschlecht	k.A.
	Gesundheitszustand	Brustkrebs
Interventionen	Interventionsgruppe	200 ml SHD täglich
	Kontrollgruppe	Placebo (200 ml Natriumchlorid-Flüssigkeit)
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	Alter, Lymphknotenmetastasierung und TNM-Stadium, Ausgangswerte der Entzündungsfaktoren vor OP
	Untersuchungsmethoden	Serumproben, Untersuchung der Drainageflüssigkeit

a) Ergebnisse

Die Gesamtmenge an Drainageflüssigkeit über 7 Tage war in der Behandlungsgruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. Der TCM-Symptomscore sowie der Entzündungssymptomscore war in der Behandlungsgruppe ebenfalls niedriger. Die Konzentrationen von TNF- α , IL-6, IL-8, IL-2R und CRP in der Drainageflüssigkeit waren bei SHD-Behandlung signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

b) Nebenwirkungen

Es traten keine Nebenwirkungen auf.

c) Bias-Potential

Tabelle 19: Bias-Potential Zhu et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	+	“Randomization was accomplished through an interactive Web-based response system managed by Endpoint Clinical (San Francisco, CA, U.S.A.), which allows for unblinding if necessary for patient safety.”
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	+	„...through an interactive Web-based response system”
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	+	“All patients, study site personnel, raters, and contract research organization staff were blinded to group assignment.”
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	?	Keine Aussage
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	+	Keine fehlenden Daten bei der Endpunkterhebung
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	?	Keine Aussage
Andere Ursachen für Bias	-	Entblindung möglich wegen Software Randomisierung sowie unterschiedlichem Geschmack Placebo / SHD
Gesamtbias	?	

d) Schlussfolgerung

Die Gabe von SHD während der perioperativen Phase kann nachweislich das Wundexsudat verringern und Entzündungssymptome verbessern.

Angesichts der geringen Stichprobengröße und des kurzen Beobachtungszeitraums spiegeln die Ergebnisse jedoch nur die Wirkung von SHD zur Verbesserung der Entzündung wider. Es wurden keine direkten klinischen Beweise für die Wirkung von SHD auf Brustkrebs untersucht.

e) Messinstrument

- Volumen der Drainageflüssigkeit
- TCM-Symptom Score
- Wund-Entzündungsscore

f) Chemotherapie-Protokoll

Es liegt kein Chemotherapie-Protokoll vor.

g) Verblindung

Die Randomisierung wurde durch ein webbasiertes Programm vorgenommen, welches bei Bedarf eine Entblindung für die Patientensicherheit ermöglicht. Alle Studienteilnehmer, das Studienpersonal sowie Beurteiler und das Personal der Auftragsforschungsorganisation wurden gegenüber der Gruppenzuweisung laut Angaben der Autoren verblindet.

h) Sonstiges

Das Placebo hatte einen anderen Geschmack als SHD.

4.1.10. Van Die et al. (2017) ⁵³

Tabelle 20: Studienübersicht Van Die et al.

Studie	Titel	“A placebo-controlled double-blinded randomized pilot study of combination phytotherapy in biochemically recurrent prostate cancer”
	Jahr	2017
Methodik	Art der Studie	doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Parallelstudie
	Studienfrage	Welche Auswirkungen hat eine phytotherapeutische Intervention (mit Kurkuma, Resveratrol, grünem Tee und Brokkolisprossen) auf die PSA-Verdopplungszeit bei Männern mit Prostatakrebs?
	Studienort	Australien
	Studiengröße/ (Dropouts)	31 (9)
	Dropouts begründet	nein
	Studiendosis und Verabreichungsform	400 mg Curcumin (2 x 2 Tabletten mit je 100 mg Curcumin/d)
Teilnehmer	Altersverteilung	56 – 84 Jahre
	Geschlecht	männlich
	Gesundheitszustand	Prostatakrebs
Interventionen	Interventionsgruppe	4 Kapseln /d mit: Curcumin 100 mg, Resveratol 30 mg, grünem Tee Extrakt 100 mg und 4 Kapseln /d mit: Brokkolisprossenkonzentrat (8 g/d)
	Kontrollgruppe	Placebokapseln mit pulverisiertem Grünhafer
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	PSA-Werte, Lebensqualität, Angst und Depression
	Untersuchungsmethoden	gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und PR-25, IPSS und HADS

a) Ergebnisse

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der PSA-Verdopplungszeit und den PSA-Werten zwischen den beiden Gruppen.

b) Nebenwirkungen

Insgesamt traten nur wenige Nebenwirkungen auf und diese wurden als mild beschrieben. Es traten Cephalgie, Pyrosis, Unruhe und Nykturie im Behandlungsarm, sowie Flatulenz und Obstipation im Placeboarm auf.

c) Bias-Potential

Tabelle 21: Bias-Potential Van Die et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	+	“Eligible patients were allocated to active treatment or placebo ... using a reproducible permuted block method.”
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	?	“To evaluate the success of blinding, participants’ assessment of their group assignments were elicited at the end of the treatment phase prior to code breaking, and subsequently compared with actual group allocation.”
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	-	“...by the unblinded pharmacist...”
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	?	keine Aussage
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	-	“Two men were excluded from the efficacy analysis for violation of the PSA inclusion criteria, but were retained for the safety analysis.”
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	+	kein selektives Berichten erkannt
Andere Ursachen für Bias	-	“group characteristics were not equal at baseline on demographic variables. Age was significantly lower in the active arm ... while education was higher for the active group. Significantly more men in the placebo arm had been treated with radiotherapy-only”
Gesamtbias	?	

d) Schlussfolgerung

Die Autoren schlussfolgern, dass eine umfassende Studie dieser Phytotherapie bei Männern mit biochemisch rezidivierendem Prostatakrebs durchführbar ist.

e) Messinstrument

QOL-Fragebogen

klinische Prozessmessungen : PSA, Blutdruck, Harnstoff und Elektrolyte,
Leberfunktionstests und Östradiol (E2), Body-Mass-Index

International Prostate Symptom Score (IPSS)

Krankenhausangst- und Depressionsskala (HADS)

Statistik:

- Stichproben-t-Tests
- Chi-Quadrat-Test nach Pearson

f) Chemotherapie-Protokoll

Es lag kein Chemotherapie-Protokoll vor.

g) Verblindung

Die Gruppeneinteilung wurde mittels eines permutierten Blockdesigns durch einen unverblindeten Apotheker vorgenommen. Um den Erfolg der Verblindung zu bewerten, wurde am Ende der Behandlungsphase die Einschätzung der Teilnehmer zu ihrer Gruppenzuordnung erhoben und anschließend mit der tatsächlichen Gruppenzuordnung verglichen.

h) Sonstiges

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer war in der Interventionsgruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe (69 Jahre in der Interventionsgruppe; 75 Jahre in der Placebogruppe).

4.1.11. Feize et al. (2017) ⁵⁴

Tabelle 22: Studienübersicht Feize et al.

Studie	Titel	“A Randomized Controlled Study to Observe the Efficacy of External Treatment With a Traditional Chinese Medicine Herbal Ointment on Malignant Pleural Effusion: Outcome Report and Design Review”
	Jahr	2017
Methodik	Art der Studie	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie
	Studienfrage	Wie ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Kang'ai Xiaoshui-Salbe zur äußerlichen Behandlung von MPE?
	Studienort	China
	Studiengröße/ (Dropouts)	72 (7)
	Dropouts begründet	ja
	Studiendosis und Verabreichungsform	10 g, Verabreichungsform: Salbe
Teilnehmer	Altersverteilung	40 – 79 Jahre
	Geschlecht	männlich (37) / weiblich (35)
	Gesundheitszustand	MPE
Interventionen	Interventionsgruppe	Kang'ai Xiaoshui-Salbe (TCM-Kräutersalbe) 10 g/d, für 8 Stunden auf die Thoraxwand, 2 Wochen lang
	Kontrollgruppe	Placebo
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	Menge des Pleuraergusses
	Untersuchungsmethoden	Diurese, Drainage

a) Ergebnisse

Die Ansprechrate betrug 42,4 % (14/33) bei den Patienten, die TCM-Kräutersalbe erhielten, und 25,0 % (8/32) bei den Patienten, die Placebo erhielten. Es zeigte sich der Trend, dass die Behandlung in der Interventionsgruppe wirksamer war als in der Placebogruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Das Auftreten der Symptome Brustschmerzen, Völlegefühl und Flatulenz sowie Kurzatmigkeit war in der Behandlungsgruppe statistisch signifikant geringer im Vergleich zur Placebogruppe.

b) Nebenwirkungen

Von den aufgetretenen Nebenwirkungen wurden 9 als möglicherweise mit der Intervention zusammenhängend betrachtet (4 in der Behandlungsgruppe, 5 in der Placebogruppe). Dabei handelte es sich um Hautreizungen oder Allergien.

c) Bias Potential

Tabelle 23: Bias-Potential Feize et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	+	“Randomization was used to allocate patients 1:1 to each treatment arm. It was stratified with centers, and with block size of 6. Randomization was made with SAS 9.1.3.”
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	+	“Labels with continuous code, which represented randomization and intervention arms, were pasted on the corresponding bottles.”
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	+	“The randomization and codes were kept by an independent personnel blinded to the patients and researchers.”
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	?	keine Aussage
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	+	die Ursachen der fehlenden Daten sind zwischen den Gruppen vergleichbar
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	+	kein selektives Berichten
Andere Ursachen für Bias	+	keine weiteren Ursachen gefunden
Gesamtbias	+	

d) Schlussfolgerung

Die Kang'ai Xiaoshui-Salbe zeigte ein Potential zur Reduzierung des MPE und konnte die Symptome der Dyspnoe lindern. Daher könnte sie als zusätzliche Maßnahme bei MPE geeignet sein. Laut Autorenaussage sind jedoch weitere Studien notwendig, um diese Aussage zu bestätigen.

e) Messinstrument

Röntgenaufnahmen und Ultraschallbilder: Beurteilung der Pleuraergussmenge

Statistik:

- t-Tests mit 2 Stichproben
- Wilcoxon-Test für kontinuierliche Variablen
- Fisher-Test

f) Chemotherapie-Protokoll

Es ist kein Chemotherapie-Protokoll vorhanden.

g) Verblindung

Die Randomisierung wurde mit dem Programm SAS 9.1.3 durchgeführt. Etiketten mit fortlaufenden Codes, die den Randomisierungs- und Interventionsarm repräsentierten, wurden auf die entsprechenden Flaschen geklebt. Die Randomisierung und die Codes wurden von einem unabhängigen Mitarbeiter aufbewahrt, der gegenüber den Patienten und den Forschern verblindet war. Die Verblindung geschah durch identisches Aussehen von Salbe und Placebo.

h) Sonstiges

Es handelt sich um ein Mischpräparat bestehend aus *Astragalus membranaceus*, *Semen pharbitidis*, *Cassia twig*, *Pericarpium arecae*, *Curcuma zedoaria*, *Borneol* u.a.

4.1.12. Belcaro et al. (2014) ⁵⁵

Tabelle 24: Studienübersicht Belcaro et al.

Studie	Titel	“A Controlled Study of a Lecithinized Delivery System of Curcumin (Meriva) to Alleviate the Adverse Effects of Cancer Treatment”
	Jahr	2014
Methodik	Art der Studie	placebokontrollierte, klinische Studie
	Studienfrage	Wie ist die Wirksamkeit von Meriva bei der Linderung der Nebenwirkungen von Chemo- und Strahlentherapie?
	Studienort	Italien
	Studiengröße/ (Dropouts)	158 (2)
	Dropouts begründet	ja
	Studiendosis und Verabreichungsform	300 mg Curcuminoide täglich, Verabreichungsform: Kapseln
Teilnehmer	Altersverteilung	35 – 70 Jahre
	Geschlecht	männlich (79) / weiblich (79)
	Gesundheitszustand	Patienten mit soliden Tumoren [Dickdarm/Rektum (34 %), Leber oder Niere (12 %), Magen (11 %), Lunge (23 %), weibliches Genitalsystem einschließlich Eierstöcke (11 %)] oder hämatologischen Tumoren (9 %)
Interventionen	Interventionsgruppe	3 x 500 mg Meriva / d (bestehend aus 100 mg Curcuminoiden (Verhältnis Curcumin : Demethoxycurcumin : Bis-Demethoxycurcumin 33 : 8 : 1), 200 mg Sojalecithin und 200 mg mikrokristalliner Cellulose) und Patienten mit klinisch signifikanten Nebenwirkungen nach onkologischen Behandlungen mit einem Wert \geq 70 % auf der Karnofsky-Skala
	Kontrollgruppe	Placebo mit identischem Aussehen
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	PFR-Gehalt, Nebenwirkungen der Chemo-/ Strahlentherapie
	Untersuchungsmethoden	Bewertung des oxidativen Stresses (PFR) mit einem FRAS-System über einen Zeitraum von zwei Monaten geführtes Tagebuch der Probanden

a) Ergebnisse

Die Häufigkeit der von den Patienten beobachteten und beschriebenen und vom Pflegepersonal bestätigten Symptome war in der Meriva-Gruppe statistisch signifikant geringer ($p < 0,05$).

In der Meriva-Gruppe wurde ein statistisch signifikanter Rückgang der freien Radikale (PFR) im Plasma gemessen ($p < 0,021$).

b) Nebenwirkungen

Meriva verursachte keine Nebenwirkungen.

c) Bias-Potential

Tabelle 25: Bias-Potential Belcaro et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	?	keine Aussage darüber, wie Randomisierung erfolgte
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	?	keine Aussage
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	?	keine Aussage
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	?	keine Aussage
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	+	keine fehlenden Daten
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	+	kein selektives Berichten erkannt
Andere Ursachen für Bias	+	keine anderen Ursachen erkannt
Gesamtbias	?	

d) Schlussfolgerung

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Studie einen klinischen Beweis dafür liefert, dass Meriva ein Potential zur Verringerung der Belastung durch Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Krebstherapie hat.

e) Messinstrument

PFR: Bewertung des oxidativen Stresses (PFR) mit einem FRAS-System

Nebenwirkungen der Krebstherapie: über einen Zeitraum von zwei Monaten geführtes Tagebuch der Probanden

f) Chemotherapie-Protokoll

Das Chemotherapie-Protokoll basierte auf 5-Fluorouracil (5FU) allein (Dickdarm-/Rektum-, Leber- und Magenkrebs) oder in Kombination mit Cisplatin (Urogenitalkrebs), Vinblastin und CCNU (Nierenkrebs), Cisplatin und Gemcitabin (Lungenkrebs) oder MOPP/ABVD/COPP-Schemata (hämatologische Malignome).

g) Verblindung

Es werden keine Angaben zur Randomisierung und Verblindung gemacht.

h) Sonstiges

Die Wertigkeit der Studie ist laut Autorenaussage durch die Heterogenität der untersuchten Patientenkohorte in Bezug auf Alter, Geschlecht, Art der Malignität und Medikation, durch die Allgemeinheit der betrachteten Nebenwirkungen und durch das Fehlen einer Dosisanpassung in Bezug auf die Behandlung eindeutig begrenzt.

4.1.13. Panahi et al. (2014) ⁵⁶

Tabelle 26: Studienübersicht Panahi et al.

Studie	Titel	“Adjuvant Therapy with Bioavailability-Boosted Curcuminoids Suppresses Systemic Inflammation and Improves Quality of Life in Patients with Solid Tumors: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial”
	Jahr	2014
Methodik	Art der Studie	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie
	Studienfrage	Wie ist die Wirksamkeit von Curcuminoiden als adjuvante Therapie bei Krebspatienten in Bezug auf Lebensqualität und Entzündungsmediatoren?
	Studienort	Iran
	Studiengröße/ (Dropouts)	96 (16)
	Dropouts begründet	ja
	Studiendosis und Verabreichungsform	Curcuminoid-Präparat Meriva (180 mg Curcumin / d), Verabreichungsform: Kapseln
Teilnehmer	Altersverteilung	25 – 65 Jahre
	Geschlecht	männlich (50) / weiblich (30)
	Gesundheitszustand	Tumorpatienten unter Chemotherapie
Interventionen	Interventionsgruppe	Curcuminoid-Präparat (180 mg Curcumin / d) – 3 x 300mg Meriva
	Kontrollgruppe	Placebo
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QOL), Serumspiegel von Entzündungsmediatoren
	Untersuchungsmethoden	Blutuntersuchung, QOL Index

a) Ergebnisse

Vergleiche zwischen den Gruppen ergaben, dass die Curcuminoid-Supplementierung mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur Placebogruppe verbunden ist ($p < 0,001$). Die Reduktion von TNF- α ($p < 0,001$), TGF- β ($p < 0,001$), IL-6, Substanz P ($p = 0,005$), hs-CRP ($p < 0,001$), CGRP ($p < 0,001$) und MCP-1 ($p < 0,001$) war in der Curcuminoid-Gruppe signifikant größer als in der Placebo-Gruppe.

b) Nebenwirkungen

Es traten 8 Fälle leichter gastrointestinaler Nebenwirkungen in der Curcumin-Gruppe auf, die eventuell im Zusammenhang mit der Curcuminoid-Supplementierung stehen.

c) Bias Potential

Table 27: Bias-Potential Panahi et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	?	keine Aussage darüber, wie Randomisierung erfolgte
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	?	keine Aussage
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	?	keine Aussage
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	?	keine Aussage
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	+	„There was no significant difference in drop-out rate between the study groups”
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	?	unzureichende Informationen
Andere Ursachen für Bias	+	keine weiteren Ursachen gefunden
Gesamtbias	?	

d) Schlussfolgerung

Die Autoren schlussfolgern, dass eine adjuvante Therapie mit einem bioverfügbaren Curcuminoid-Präparat die Lebensqualität von Patienten mit soliden Tumoren, die mit einer Standard-Chemotherapie behandelt werden, verbessern und Entzündungen unterdrücken kann.

e) Messinstrument

QOL- Fragebogen: Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Blutuntersuchung: Messung des Serumspiegels von Interleukin 6 (IL-6) und 8 (IL-8), TNF-alpha, TGF- β , C-reaktives Protein (hs-CRP), Calcitonin-Gen-bezogene Peptid (CGRP), Substanz P und das monozytochemotaktische Protein-1 (MCP-1).

Statistik:

- t-Test: Vergleiche innerhalb der Gruppe und zwischen den Gruppen
- Wilcoxon Test bzw. Mann-Whitney-Test
- Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

f) Chemotherapie-Protokoll

Die für die vorliegenden Krebserkrankungen üblicherweise verwendeten Chemotherapieschemata waren Docetaxel-Cisplatin-5-FU (Magen- und Brustkrebs), Topotecan-Cyclophosamid-Etoposid (Brustkrebs), Cyclophosphamid-Methotrexat-5-FU (Brustkrebs) und 5-FU-basierte Therapie (Darmkrebs).

g) Verblindung

Es liegen keine Informationen zur Verblindung vor.

h) Sonstiges

Die vorherrschenden Krebserkrankungen in beiden Gruppen waren kolorektales Karzinom, Magenkrebs und Brustkrebs.

Bei dem Präparat Meriva handelt es sich um Curcuminoide, die mit Phosphatidylcholin komplexiert sind, mit einem Gesamtgehalt an Curcuminoiden von 20 %.

4.1.14. Thomas et al. (2014) ⁵⁷

Tabelle 28: Studienübersicht Thomas et al.

Studie	Titel	“A double-blind, placebo-controlled randomised trial evaluating the effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA progression in men with prostate cancer- the UK NCRN Pomi-T study”
	Jahr	2014
Methodik	Art der Studie	doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie
	Studienfrage	Kann die Ergänzung der Ernährung mit einem polyphenolreichen Nahrungsergänzungsmittel, das eine Mischung aus grünem Tee, Granatapfel, Brokkoli und Kurkuma enthält, die PSA-Progression beeinflussen?
	Studienort	Vereinigtes Königreich
	Studiengröße/ (Dropouts)	208 (9)
	Dropouts begründet	ja
	Studiendosis und Verabreichungsform	300 mg Kurkuma, Verabreichungsform: Kapseln
Teilnehmer	Altersverteilung	53 – 89 Jahre
	Geschlecht	männlich
	Gesundheitszustand	Prostatakrebs
Interventionen	Interventionsgruppe	300 mg Kurkuma: 1 Kapsel 3x täglich: Brokkolipulver 100 mg, Granatapfelpulver 100 mg, Kurkuma 100 mg, grüner Tee Extrakt
	Kontrollgruppe	Placebo mit 10 mg Brunnenkresse-Extrakt
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	PSA-Anstieg
	Untersuchungsmethoden	zu Studienbeginn, 3 Monate und 6 Monate nach der Intervention: Messung von PSA, Vollblutbild, Harnstoff und Elektrolyte, Leberfunktionsprofil, Blutzucker, Nüchterncholesterin, C-reaktives Protein, Körpergewicht, Größe und Blutdruck

a) Ergebnisse

Der mediane PSA-Anstieg in der Nahrungsergänzungsgruppe betrug 14,7 % gegenüber 78,5 % in der Placebogruppe mit einem p-Wert von 0,0008. Es wurde somit ein signifikanter positiver Effekt auf den prozentualen Anstieg des PSA-Wertes nach Einnahme der Mischung aus verschiedenen Nahrungsergänzungsmitteln (grüner Tee, Granatapfel, Brokkoli und Kurkuma) festgestellt.

b) Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen betreffend gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Es traten in beiden Gruppen unerwünschte Ereignisse (Grad 1 und 2) auf, die vorwiegend den Gastrointestinaltrakt betrafen.

c) Bias-Potential

Tabelle 29: Bias-Potential Thomas et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	+	„...men were randomised by externally generated, numerically sequenced, opaque, tamper-proof envelopes...“
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppeneinteilung (Selection bias)	+	“men were randomised by externally generated, numerically sequenced, opaque, tamper-proof envelopes ...”
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	+	“...discretion of the physician and patient who were both blind to the intervention ...”
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	+	“...sent for blinded analysis by the statistician at Cranfield University. The UK manufacturers of the food supplement...”
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	+	Anzahl fehlender Daten zwischen den Gruppen gleich verteilt
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	+	kein selektives Berichten
Andere Ursachen für Bias	+	keine weiteren Ursachen erkannt
Gesamtbias	+	

d) Schlussfolgerung

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass diese Studie eine signifikante, kurzfristige Wirkung auf den PSA-Wert zeigte und somit die Einnahme einer Mischung aus grünem Tee, Granatapfel, Brokkoli und Kurkuma einen positiven Effekt für Patienten hat, die an Prostatakrebs erkrankt sind.

e) Messinstrument

Zu Beginn, drei und sechs Monate nach der Intervention wurden PSA, vollständiges Blutbild, Harnstoff und Elektrolyte, Leberfunktionsprofil, Blutzucker, Nüchterncholesterin, C-reaktives Protein, Körpergewicht, Größe und Blutdruck gemessen.

f) Chemotherapie-Protokoll

Es ist kein Chemotherapie-Protokoll vorhanden.

g) Verblindung

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2 : 1, d.h. es befanden sich doppelt so viele Patienten in der Nahrungsergänzungsgruppe.

Die Teilnehmer wurden mittels extern erstellter, numerisch sequenzierter, undurchsichtiger Umschläge der Nahrungsergänzungsgruppe oder der Placebogruppe zugeteilt.

h) Sonstiges

Es gibt Vorbehalte gegen das Studiendesign, die von den Autoren erwähnt werden. Der erste Vorbehalt ist die kurze Dauer der Intervention von 6 Monaten. Diese lässt nur kurzfristige Effekte beurteilen. Ein weiteres Problem des Studiendesigns besteht darin, dass die Kohorte sowohl Männer umfasste, die eine primäre aktive Überwachung (AS) erhielten, als auch solche, die nach einer radikalen Behandlung einen PSA-Rückfall erlitten. So ist die Vergleichbarkeit der Studienresultate eingeschränkt.

Bei dem eingesetzten Präparat handelt es sich um eine Mischung aus grünem Tee, Granatapfel, Brokkoli und Kurkuma.

4.1.15. Ryan et al. (2013) ⁵⁸

Tabelle 30: Studienübersicht Ryan et al.

Studie	Titel	“Curcumin for Radiation Dermatitis: A Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Thirty Breast Cancer Patients”
	Jahr	2013
Methodik	Art der Studie	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie
	Studienfrage	Kann Curcumin den Grad einer Strahlendermatitis verringern?
	Studienort	USA
	Studiengröße/ (Dropouts)	35 (5)
	Dropouts begründet	ja
	Studiendosis und Verabreichungsform	6 g Curcumin Verabreichungsform: Kapseln
Teilnehmer	Altersverteilung	Durchschnitt 58 Jahre
	Geschlecht	weiblich
	Gesundheitszustand	Brustkrebs
Interventionen	Interventionsgruppe	3 mal pro Tag 2 g Curcumin (6 g/d)
	Kontrollgruppe	Placebo (500 mg Dicalciumphosphat, Hilfsstoffe und gelber Lebensmittelfarbstoff)
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	Grad der Strahlendermatitis, feuchte Schuppung
	Untersuchungsmethoden	Bewertung des Schweregrads der Strahlendermatitis nach dem Radiation Dermatitis Severity (RDS) Score, Messung von Rötungen, digitale Bildgebung von Hautveränderungen, zwei Selbstauskunftfragebögen

a) Ergebnisse

Die Einnahme von Curcumin verringerte das Auftreten von Strahlendermatitis im Vergleich zum Placebo signifikant ($p = 0,008$). Mit Curcumin behandelte Patienten wiesen zudem weniger feuchte Schuppung auf ($p = 0,002$).

b) Nebenwirkungen

Es traten keine Nebenwirkungen auf.

c) Bias-Potential

Tabelle 31: Bias-Potential Ryan et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	?	keine Aussage darüber, wie Randomisierung erfolgte
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	+	“to evaluate patient blinding, all patients were asked, “What study medication did you think you were taking during this clinical trial?””
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	?	keine Aussage außer “Doppelblind”
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	?	keine Aussage
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	?	keine Aussage
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	?	unzureichende Informationen
Andere Ursachen für Bias	-	keine anderen Ursachen erkannt
Gesamtbias	?	

d) Schlussfolgerung

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die orale Einnahme von 6 g Curcumin täglich den Schweregrad der Strahlendermatitis und der feuchten Schuppung, jedoch nicht das Erythem, deutlich reduzierte.

e) Messinstrument

Radiation Dermatitis Severity (RDS)-Score: Schweregrad der Strahlendermatitis

Inspektion/ Kolorimeter: feuchte Schuppung, Messung von Rötungen

McGill Pain Questionnaire-Short Form und Symptom Inventory-Fragebogen: Selbstauskunft

f) Chemotherapie-Protokoll

Das Chemotherapie-Protokoll wird nicht dargestellt.

g) Verblindung

Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip der Curcumin- oder Placebogruppe im Verhältnis 1:1 mit einer Blockgröße von 10 zugeteilt. Um die Verblindung der Patienten zu bewerten, wurden alle Patienten gefragt, welches Studienmedikament sie während der klinischen Studie ihrer Meinung nach eingenommen hätten.

h) Sonstiges

Topische Mittel zur Standardbehandlung von Strahlendermatitis (z. B. Radiaplex-Gel, Silvadin, Hydrocortison-Creme) waren zusätzlich während der Studie zugelassen.

Bei Patientinnen, bei denen vor der Strahlentherapie eine totale Mastektomie durchgeführt wurde, schien Curcumin den Schweregrad der Strahlendermatitis nicht zu verringern. Die drei Patientinnen, bei denen eine totale Mastektomie durchgeführt wurde (2 im Curcumin-Arm und 1 im Placebo-Arm), zeigten die schwerste Hautreaktion (RDS = 4,0), was auf einen Schwellenwert der Strahlendosis für die Haut hinweisen könnte, oberhalb dessen Curcumin unwirksam ist.

4.1.16. Golombick et al. (2012) ⁵⁹

Tabelle 32: Studienübersicht Golombick et al.

Studie	Titel	“Monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and curcumin: A randomized, double-blind placebo-controlled cross-over 4 g study and an open-label 8 g extension study”
	Jahr	2012
Methodik	Art der Studie	randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Cross-over-Studie
	Studienfrage	Welche Wirkung hat Curcumin auf die freien Leichtketten (FLC) und den Knochenumsatz bei Patienten mit MGUS und SMM?
	Studienort	Australien
	Studiengröße/ (Dropouts)	36 (11)
	Dropouts begründet	ja
	Studiendosis und Verabreichungsform	4 g (später 8 g) Curcumin, Verabreichungsform: Granulatsticks
Teilnehmer	Altersverteilung	43 – 90 Jahre
	Geschlecht	männlich (19) / weiblich (17)
	Gesundheitszustand	19 MGUS- und 17 SMM-Patienten
Interventionen	Interventionsgruppe	4 g Curcumin (Granulatsticks), nach 3 Monaten Wechsel auf Placebo (2 g morgens/ 2 g abends)
	Kontrollgruppe	Placebo, nach 3 Monaten Wechsel auf 4 g Curcumin
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	Marker für Knochenumsatz und -resorption
	Untersuchungsmethoden	Blut-/ Urinproben

a) Ergebnisse

Die Curcumin-Therapie verringerte das Verhältnis der freien Leichtketten (rFLC), die Differenz zwischen klonalen und nichtklonalen Leichtketten (dFLC) und die beteiligten freien Leichtketten (iFLC). uDPYD, ein Marker für die Knochenresorption, nahm in der Curcumin-Gruppe ab und stieg in der Placebo-Gruppe an. Die Serumkreatininwerte nahmen unter der Curcumintherapie tendenziell ab.

b) Nebenwirkungen

Zwei Patienten brachen die Studie wegen Diarrhö vorzeitig ab. Sie befanden sich im Placeboarm der Studie.

c) Bias Potential

Tabelle 33: Bias-Potential Golombick et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	?	keine Aussage darüber, wie Randomisierung erfolgte
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	?	keine Aussage
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	?	keine Aussage
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	?	keine Aussage
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	?	keine Aussage
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	?	keine Aussage
Andere Ursachen für Bias	+	keine weiteren Ursachen gefunden
Gesamtbias	?	

d) Schlussfolgerung

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Curcumin einigen Patienten mit MGUS oder SMM zugute kommen kann. Eine verstärkte Wirkung wurde bei der höheren Dosis von 8 g/d beobachtet.

e) Messinstrument

Blut-/ Urinuntersuchung: rFLC, dFLC, iFLC, uDPYD

f) Chemotherapie-Protokoll

Die Patienten erhielten keine Chemotherapie.

g) Verblindung

Keine Aussagen darüber, wie die Randomisierung erfolgte.

h) Sonstiges

Bei dieser Studie liegt ein Cross-Over-Studiendesign vor, d.h. die Studienteilnehmer tauschten nach drei Monaten die Gruppenzuteilung. So erhielt jeder Teilnehmer Curcumin und Placebo. Zudem wurde anschließend in einer offenen Verlängerungsstudie, an der 16 Patienten teilnahmen, die Dosis von 4 g auf 8 g Curcumin erhöht.

4.1.17. Ghalaut et al. (2012) ⁶⁰

Tabelle 34: Studienübersicht Ghalaut et al.

Studie	Titel	“Effect of imatinib therapy with and without turmeric powder on nitric oxide levels in chronic myeloid leukemia”
	Jahr	2012
Methodik	Art der Studie	randomisierte, klinische Studie
	Studienfrage	Wie wirkt Kurkuma während einer Imatinib Therapie auf die NO-Werte von CML Patienten?
	Studienort	Indien
	Studiengröße/ (Dropouts)	50 (k.A.)
	Dropouts begründet	nein
	Studiendosis und Verabreichungsform	Kurkumapulver 15 g /d (5 g dreimal täglich in 150 ml Milch aufgelöst)
Teilnehmer	Altersverteilung	14 – 82 Jahre
	Geschlecht	k.A.
	Gesundheitszustand	CML
Interventionen	Interventionsgruppe	Imatinib plus Kurkumapulver 5 g 3x tägl. in Milch aufgelöst (Interventionsdauer 6 Wochen)
	Kontrollgruppe	Imatinib 400 mg 2x täglich
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	Stickoxidwerte, hämatologisches Ansprechen
	Untersuchungsmethoden	Blut- /Knochenmarksuntersuchung

a) Ergebnisse

In Gruppe A (Imatinib-Therapie) erreichten 73 % ein vollständiges hämatologisches Ansprechen, 20 % zeigten ein unvollständiges hämatologisches Ansprechen und 7 % zeigten kein Ansprechen auf die Imatinib-Therapie. In Gruppe B (Imatinib-Therapie plus Kurkuma) erreichten 94 % ein komplettes hämatologisches Ansprechen und 6 % ein unvollständiges hämatologisches Ansprechen. Obwohl ein größerer Prozentsatz der Patienten in Gruppe B eine komplette Remission erreichte, war der Unterschied statistisch nicht signifikant.

Die NO-Konzentrationen zeigten einen statistisch signifikanten Rückgang ($p < 0,001$) in der Gruppe, die mit Imatinib und Kurkumapulver therapiert wurde, im Vergleich zu den NO-Konzentrationen bei alleiniger Imatinib-Therapie.

b) Nebenwirkungen

In der Imatinib-Gruppe traten Gastritis bei 40 %, Hautpigmentierung bei 33 %, Arthralgie bei 20 % und Ödeme bei 13 % der Patienten auf. In der Imatinib-plus-Kurkuma-Gruppe waren die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Gastritis bei 40 % und Hautpigmentierung bei 20 % der Patienten. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

c) Bias-Potential

Tabelle 35: Bias-Potential Ghalaut et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	?	keine Aussage darüber, wie Randomisierung erfolgte
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	?	keine Aussage
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	?	keine Aussage
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	?	keine Aussage
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	?	keine Aussage
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	?	keine Aussage
Andere Ursachen für Bias	+	keine weiteren Ursachen gefunden
Gesamtbias	?	

d) Schlussfolgerung

Es wurde festgestellt, dass der Stickoxidspiegel in beiden Gruppen gesenkt wurde, in Gruppe B jedoch stärker als in Gruppe A. Daher kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Kurkumapulver als Adjuvans zu Imatinib wirksam ist, indem es die NO-Werte senkt und somit bei der Behandlung von CML-Patienten hilfreich sein könnte.

e) Messinstrument

Blut- /Knochenmarksuntersuchung: Zellzahlen, NO-Werte

f) Chemotherapie-Protokoll

Imatinib 400 mg 2 x täglich

g) Verblindung

Es gibt keine Aussage darüber, wie Randomisierung und Verblindung erfolgten.

h) Sonstiges

In dieser Studie wurde Kurkumapulver vor der Einnahme in Milch aufgelöst.

4.1.18. He et al. (2011) ⁶¹

Tabelle 36: Studienübersicht He et al.

Studie	Titel	“Upregulation of p53 Expression in Patients with Colorectal Cancer by Administration of Curcumin”
	Jahr	2011
Methodik	Art der Studie	doppelblinde, randomisierte, klinische Studie
	Studienfrage	Wie ist die Wirkung einer Curcumin-Behandlung auf den Gesundheitszustand von Patienten mit kolorektalem Karzinom?
	Studienort	China
	Studiengröße/ (Dropouts)	126
	Dropouts begründet	k.A.
	Studiendosis	360 mg Curcumin 3x täglich
Teilnehmer	Altersverteilung	34 – 82 Jahre
	Geschlecht	männlich (54) / weiblich (71)
	Gesundheitszustand	Kolorektales Karzinom
Interventionen	Interventionsgruppe	360 mg Curcumin 3x täglich
	Kontrollgruppe	Placebo
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	p53 Expression, Bax und Bcl-2-Expression, Körpergewicht, Serumspiegel von TNF- α
	Untersuchungsmethoden	Biopsie per Koloskopie, Blutuntersuchung, Messung des Körpergewichts

a) Ergebnisse

Die Verabreichung von Curcumin führte zu einer signifikanten Zunahme des Körpergewichts ($p < 0,05$). Zudem gab es eine signifikante Senkung des TNF- α -Spiegels im Serum und eine Erhöhung der Zahl der apoptotischen Tumorzellen, sowie eine Erhöhung der Expression des p53-Moleküls im Tumorgewebe ($p < 0,05$).

b) Nebenwirkungen

Bei 8 bzw. 10 Patienten in der Placebo- bzw. der Curcumin-Gruppe trat Diarrhö auf.

c) Bias-Potential

Tabelle 37: Bias-Potential He et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	+	„The random numbers were generated by a computer“
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	?	keine Aussage
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	+	“...patients took vehicle in a double-blind way.”
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	+	„The observer was not aware of the codes to avoid the observer bias.“
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	?	keine Aussage
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	-	Endpunkte variabel, da unterschiedliche Behandlungsdauer
Andere Ursachen für Bias	-	unterschiedliche Behandlungsdauer „As the waiting time varied from patient to patient, the treating time also varied between 10 days and 30 days “
Gesamtbias	?	

d) Schlussfolgerung

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Curcumin-Behandlung den allgemeinen Gesundheitszustand von Patienten mit Darmkrebs über den Mechanismus der erhöhten Expression des p53-Moleküls in Tumorzellen verbessert und folglich die Apoptose der Tumorzellen beschleunigt.

e) Messinstrument

Messung des Körpergewichts:	als Indikator für den allgemeinen Gesundheitszustand
Blutuntersuchung:	Serumspiegel von TNF- α
TUNEL-Assay:	Nachweis apoptotischer Zellen in CRC-Gewebe
Immunhistochemie:	Expression von p53
Western Blotting:	Expression von Bax und Bcl-2 im Tumorgewebe

f) Chemotherapie-Protokoll

Alle Patienten erhielten eine primäre chirurgische Therapie. Nach der Operation erhielten die Patienten zusätzliche Therapien, darunter Strahlentherapie (31 Patienten), Chemotherapie (84 Patienten) und sowohl Strahlentherapie als auch Chemotherapie (9 Patienten); 20 Patienten erhielten keine zusätzliche Chemotherapie. Weitere Informationen zum Chemotherapieprotokoll werden nicht angegeben.

g) Verblindung

Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die Zufallszahlen von einem Computer generiert wurden.

h) Sonstiges

Die Studienteilnehmerzahl ist nicht eindeutig dargestellt.
(126 randomisiert, 54 (männlich) / 71 (weiblich) = 125)

4.2. Ergebnisse der Pilotstudien

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse von Pilotstudien dargestellt.

4.2.1. Mahammedi et al. (2016) ⁶²

Tabelle 38: Studienübersicht Mahammedi et al.

Studie	Titel	“The New Combination Docetaxel, Prednisone and Curcumin in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer: A Pilot Phase II Study”
	Jahr	2016
Methodik	Art der Studie	Pilotstudie, nicht-randomisierte, offene Phase-II-Studie
	Studienfrage	Wie ist die Wirksamkeit von Docetaxel/Curcumin bei Patienten mit Prostatakrebs?
	Studienort	Frankreich
	Studiengröße/ (Dropouts)	26 (4)
	Dropouts begründet	ja
	Studiendosis und Verabreichungsform	6000 mg /d (12 Kapseln)
Teilnehmer	Altersverteilung	58 – 83 Jahre
	Geschlecht	männlich (26)
	Gesundheitszustand	Prostatakrebs
Interventionen	Interventionsgruppe	6000 mg Curcumin /Tag (12 Kapseln), Docetaxel, 75 mg/m ² , wurde als einstündige intravenöse Infusion an Tag 1 alle 21 Tage über 6 Zyklen verabreicht. Eine Prämedikation mit 8 mg Dexamethason war 12, 3 und 1 Stunde vor der Docetaxel-Infusion erforderlich
	Kontrollgruppe	-
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	Serum PSA, ORR
	Untersuchungsmethoden	die ORR wurde alle 3 Zyklen mittels Knochenscan und Thorax-, Bauch- und Beckenscan bewertet, Blutuntersuchung

a) Ergebnisse

Ein PSA-Ansprechen wurde bei 59 % der Patienten beobachtet und bei 88 % der Patienten innerhalb der ersten drei Zyklen erreicht. Ein teilweises Ansprechen wurde bei 40 % der auswertbaren Patienten erreicht.

b) Nebenwirkungen

Kein unerwünschtes Ereignis wurde auf Curcumin zurückgeführt.

Es traten zwei Todesfälle auf. Diese standen nicht im Zusammenhang mit der Studienbehandlung. Drei Zyklen wurden aufgrund von Thrombopenie, Diarrhö und Grippesymptomen um jeweils um eine Woche verschoben.

Die Inzidenz von behandlungsbedingten Nebenwirkungen der Grade 3 oder 4 war gering. Die häufigsten nicht-hämatologischen Toxizitäten waren Asthenie, muskuloskelettale Schmerzen, Diarrhö und Nausea. Es traten 2 schwere nicht-hämatologische Nebenwirkungen des Grades 3 auf. Unter den hämatologischen Nebenwirkungen war Neutropenie die häufigste (Grad 4), die bei 63 % der Patienten auftrat. Bei 6 Patienten (20 %) trat mindestens eine febrile Neutropenie auf, eine bekannte Docetaxel-Nebenwirkung, die nach Einschätzung der Studienärzte nicht mit Curcumin in Zusammenhang stand. Parallel dazu erhielten 8 Patienten Granulozyten-stimulierenden Faktor, um die Neutropenie zu begrenzen. Es wurde keine toxische Wirkung mit Curcumin in Verbindung gebracht.

c) Bias-Potential

Tabelle 39: Bias-Potential Mahammedi et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	-	nicht randomisiert
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	-	nicht randomisiert
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	-	keine Verblindung
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	-	keine Verblindung

Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	-	“2 progressed and 2 died before the end of treatment”
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	?	keine Aussage
Andere Ursachen für Bias	?	
Gesamtbias	-	nicht randomisierte, offene Pilotstudie

d) Schlussfolgerung

Die Autoren stellten eine schlechte Resorption von Curcumin fest, und schlussfolgern, dass in künftigen Studien die pharmakokinetischen Parameter eingehend untersucht werden sollten. Sie sehen in den Ergebnissen dieser Studie die Rechtfertigung einer folgenden, randomisierten Phase-II-Studie, in der die Wirkung von Docetaxel /Prednison plus Curcumin mit Docetaxel /Prednison plus Placebo verglichen werden sollte.

e) Messinstrument

Knochenscan und Thorax-, Bauch- und Beckenscan: ORR
 Blutuntersuchung: Serum-PSA

f) Chemotherapie-Protokoll

Docetaxel, 75 mg/m², wurde als Infusion 21 Tage lang jeden Tag über 6 Zyklen verabreicht. Eine Prämedikation mit 8 mg Dexamethason war 12, 3 und 1 Stunde vor der Docetaxel-Infusion erforderlich. Alle Patienten erhielten 5 mg Prednison oder Prednisolon oral zweimal täglich. Docetaxel wurde bis zur Genesung ausgesetzt, falls eine Neutropenie ($< 1,5 \times 10^9/l$) auftrat oder die Thrombozytenzahl auf unter $75 \times 10^9/l$ sank. Bei einem Wiederauftreten eines solchen Ereignisses wurde die Docetaxel-Dosis auf 60 mg/m² reduziert.

g) Verblindung

Es wurde keine Verblindung durchgeführt.

h) Sonstiges

Es gab keine sonstigen Auffälligkeiten.

4.2.2. Patil et al. (2015) ⁶³

Tabelle 40: Studienübersicht Patil et al.

Studie	Titel	“Use of Curcumin Mouthrinse in Radio-Chemotherapy Induced Oral Mucositis Patients: A Pilot Study”
	Jahr	2015
Methodik	Art der Studie	Pilotstudie
	Studienfrage	Wie ist die Wirksamkeit einer curcuminhaltigen Mundspülung bei strahleninduzierter oraler Mukositis?
	Studienort	Indien
	Studiengröße/ (Dropouts)	20
	Dropouts begründet	-
	Studiendosis und Verabreichungsform	0,004 %
Teilnehmer	Altersverteilung	39 – 71 Jahre
	Geschlecht	männlich (11)/ weiblich (9)
	Gesundheitszustand	Orale Mukositis
Interventionen	Interventionsgruppe	- Curcumin-Mundspülung 0,004 % - Anwendung in 1:5 Verdünnung für 1 Minute, dreimal täglich für 20 Tage
	Kontrollgruppe	Chlorhexidin-Mundwasser 0,2 % in einer 1:1-Verdünnung dreimal täglich über 20 Tage
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	Ausgangsschmerzwert, atrophische und erosive Veränderungen
	Untersuchungsmethoden	10-Punkte-Skala (Numerical Rating Scale), Oral Mucositis Assessment Scale

a) Ergebnisse

Beim Vergleich zwischen den Ausgangswerten und den Ergebnissen der zweiten Nachuntersuchung in der Curcumin- und der Kontrollgruppe kommt die Studie zu signifikanten Ergebnissen.

Der Grad der oralen Mukositis war in der Curcumin-Gruppe anhand von NRS ($p < 0,001$), Erythem Grad ($p = 0,05$), Ulzeration-Grad ($p < 0,001$) nach OMAS-Score und WHO Mucositis Scale ($p = 0,003$) statistisch signifikant besser zu bewerten als in der Kontrollgruppe.

b) Nebenwirkungen

Es entwickelten 4 von 10 Patienten (40 %) in der Kontrollgruppe eine orale Candida-Infektion als Komplikation der oralen Mukositis. In der Studiengruppe wurden keine unerwünschten Ereignisse festgestellt.

c) Bias-Potential

Tabelle 41: Bias-Potential Patil et al.

Bias- Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	+	„...randomly divided into the Study and Control groups“
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	?	keine Aussage
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	?	keine Aussage
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	?	keine Aussage
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	?	keine Aussage
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	?	keine Aussage
Andere Ursachen für Bias	?	keine anderen Ursachen erkannt
Gesamtbias	?	

d) Schlussfolgerung

Die Autoren schlussfolgern, dass Curcumin-Mundwasser gut verträglich und wirksam bei Radio-Chemotherapie-induzierter oraler Mukositis ist.

e) Messinstrument

10-Punkte-Skala (Numerical Rating Scale (NRS)): Schmerzen (0= keine Schmerzen,
10 = stärkste Schmerzintensität)

Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS): Erythem Grad, Ulzerationsgrad

f) Chemotherapie-Protokoll/ Bestrahlung

Bestrahlungsdosis von 65-70 Gy in 33 – 35 geteilten Fraktionen über einen Zeitraum von 6 - 7 Wochen und Chemotherapie mit Cisplatin, Carboplatin oder Taxol wöchentlich über einen Zeitraum von 5 Wochen.

g) Verblindung

Keine Angaben

h) Sonstiges

Es gab keine sonstigen Auffälligkeiten.

4.2.3. Palatty et al. (2014) ⁶⁴

Tabelle 42: Studienübersicht Palatty et al.

Studie	Titel	“Topical application of a sandal wood oil and turmeric based cream prevents radiodermatitis in head and neck cancer patients undergoing external beam radiotherapy: a pilot study”
	Jahr	2014
Methodik	Art der Studie	randomisierte, verblindete Pilotstudie
	Studienfrage	Wie ist die Wirksamkeit einer kurkuma- und sandelholzölhaltigen Salbe auf Radiodermatitis bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren?
	Studienort	Indien
	Studiengröße/ (Dropouts)	53 (3)
	Dropouts begründet	ja
	Studiendosis und Verabreichungsform	2 g, Verabreichungsform: Salbe
Teilnehmer	Altersverteilung	45 – 62 Jahre
	Geschlecht	männlich (37) / weiblich (13)
	Gesundheitszustand	Kopf- und Halstumoren
Interventionen	Interventionsgruppe	VTC 2 g
	Kontrollgruppe	Johnson´s Baby oil 2 ml
Datenerfassung	Untersuchte Parameter	Dermatitis Grad
	Untersuchungsmethoden	Begutachtung der bestrahlten Hautpartien

a) Ergebnisse

Das Auftreten von Radiodermatitis nahm mit der Strahlenbelastung zu und war in beiden Gruppen in Woche 7 am höchsten. Ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Grades der Radiodermatitis zeigte, dass die Gruppe, die VTC verwendete, ein verzögertes Auftreten und ein geringeres Ausmaß der Dermatitis zu allen Zeitpunkten aufwies. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,015$ bis $0,001$) zu den jeweiligen Messzeitpunkten.

b) Nebenwirkungen

Es wird nicht über Nebenwirkungen berichtet.

c) Bias-Potential

Tabelle 43: Bias-Potential Palatty et al.

Bias- Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	+	„The eligible volunteers were then included in the study and randomized into either of the two groups using opaque envelopes by an investigator unaware of the patient’s details.“
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	+	“...using opaque envelopes...”
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	-	“To preserve the single blinding, patients were instructed not to use the agent for 2 h before radiation and also before the evaluation of dermatitis to ensure the investigator’s blinding.” “The major drawback of this study was that it was not a double-blinded study and that the patients were aware of the prophylactic treatment. „
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	+	“The patients of both the groups were assessed for radiation- induced dermatitis by a senior cancer physician unaware of the use of JBO/VTC“ „The researcher evaluating dermatitis had no knowledge of the randomization.“
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	?	keine Aussage
Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	?	unzureichende Informationen
Andere Ursachen für Bias	+	keine weiteren Ursachen erkannt
Gesamtbias	?/+	

d) Schlussfolgerung

Die auf Kurkuma und Sandelöl basierende Salbe VTC ist laut Autorenaussage wirksam bei der Prävention von Radiodermatitis. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass dieses Ergebnis in größeren Doppelblindstudien validiert werden sollte.

e) Messinstrument

RTOG-Richtlinien : Beurteilung der Radiodermatitis (Grad 1 - 4)

Statistik: Mann-Whitney-Test: Vergleich der Radiodermatitis zwischen den Gruppen

f) Chemotherapie-Protokoll/ Bestrahlung

Die Patienten wurden mit einer Fraktion von 2 Gy pro Tag behandelt, insgesamt fünfmal pro Woche. Die geplante Zieldosis in den sieben aufeinanderfolgenden Wochen betrug 70 Gy.

Wenn eine Chemoradiotherapie geplant war, wurde eine Carboplatin-Infusion (70 mg /m² pro Tag intravenös) wöchentlich verabreicht.

g) Verblindung

Die Studienteilnehmer wurden mit Hilfe undurchsichtiger Umschlägen nach dem Zufallsprinzip in eine der beiden Gruppen eingeteilt. Das Studienpersonal, das die Gruppeneinteilung vornahm, war ebenfalls verblindet.

Der Arzt, der die Dermatitis beurteilte, hatte keine Kenntnis von der Gruppeneinteilung. Um die Verblindung des Prüfarztes sicherzustellen wurden die Patienten angewiesen das jeweilige Mittel 2 Stunden vor der Bestrahlung und auch vor der Bewertung der Dermatitis nicht zu verwenden.

Die Studie wurde einfach verblindet durchgeführt, d.h. die Studienteilnehmer hatten Kenntnis von der Gruppeneinteilung.

h) Sonstiges

Bei dem Präparat VTC (= Vicco turmeric cream) handelt es sich um eine kurkuma- und sandelholzölhaltige Salbe, deren Inhaltsstoffe durch die Autoren nicht aufgeschlüsselt werden.

4.2.4. Irving et al. (2013) ⁶⁵

Tabelle 44: Studienübersicht Irving et al.

Studie	Titel	“Prolonged biologically active colonic tissue levels of curcumin achieved after oral administration - a clinical pilot study including assessment of patient acceptability”
	Jahr	2013
Methodik	Art der Studie	Pilotstudie
	Studienfrage	Wie ist der Gehalt an Curcuminoiden in der kolorektalen Schleimhaut von Patienten, die sich einer kolorektalen Endoskopie oder einer chirurgischen Resektion unterzogen haben?
	Studienort	Vereinigtes Königreich
	Studiengröße/ (Dropouts)	28 (4)
	Dropouts begründet	ja
	Studiendosis und Verabreichungsform	2,35 g Curcumin/ d, Verabreichungsform: Kapseln
Teilnehmer	Altersverteilung	> 18 Jahre
	Geschlecht	keine Angabe
	Gesundheitszustand	positives okkultes Blut im Stuhl, Warten auf diagnostische oder überwachende Endoskopie oder Diagnose eines kolorektalen Karzinoms
Interventionen	Interventions-gruppe	5 × 470 mg Kapseln /d (insgesamt 2,35 g Curcuminoiden) Curcumin-C3-Komplex für 14 Tage
	Kontrollgruppe	-
Daten- erfassung	Untersuchte Parameter	Curcumingehalt in Plasma, Urin und Dickdarmschleimhaut
	Untersuchungs- methoden	UPLC-UV mit Charakterisierung durch Tandem- LC-MS/MS Gewebeproben: koloskopische Biopsien

a) Ergebnisse

Die im gewaschenen Gewebe verbliebenen Curcuminoide betragen zwischen 17 % (chirurgisch) und 74 % (endoskopisch) der in ungewaschenen Proben gemessenen Werte, wobei die mittleren Werte im gewaschenen Gewebe bei $18,85 \pm 6,8 \mu\text{g/g}$, $3,6 \pm 1,4 \mu\text{g/g}$ und $1,6 \pm 1,0 \mu\text{g/g}$ für Curcumin, DMC und bDMC lagen.

Pharmakologisch aktive Konzentrationen von Curcumin wurden nach mehrfachen Gewebewäschen aus der Darmschleimhaut gewonnen, und es kam zu keiner systemischen Curcumin-Akkumulation.

b) Nebenwirkungen

Insgesamt wurden bei 6 Teilnehmern 13 unerwünschte Wirkungen (Grad 1 - 2) registriert, die möglicherweise auf Curcumin zurückzuführen sind, und die alle gastrointestinaler Natur waren. Es gab keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die auf Curcumin zurückzuführen waren. Zwei Teilnehmer zogen ihre Teilnahme von der Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen zurück.

c) Bias-Potential

Tabelle 45: Bias-Potential Irving et al.

Bias-Domäne	Bewertung	Begründung
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection bias)	-	keine Randomisierung
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Selection bias)	-	keine Randomisierung
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (Performance bias)	-	keine Verblindung
Verblindung bei der Endpunktbewertung (Detection bias)	-	keine Verblindung
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Attrition bias)	-	„Two participants withdrew after the course began due to adverse events. One participant completed the full course of curcumin, but the scheduled procedure was postponed and tissue was not obtained.“

Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting bias)	?	keine Aussage
Andere Ursachen für Bias	?	keine Aussage
Gesamtbias	?	

d) Schlussfolgerung

Die Autoren schlussfolgern, dass ihre Ergebnisse ein Beleg für die Sicherheit von Curcumin und seinem potenziellen Nutzen für langfristige Strategien zur Prävention von Darmkrebs sind.

e) Messinstrument

UPLC-UV mit Charakterisierung durch Tandem-LC-MS/MS, Gewebeproben: Curcumingehalt in Plasma, Urin und Dickdarmschleimhaut

f) Chemotherapie-Protokoll

Es ist kein Chemotherapie-Protokoll vorhanden.

g) Verblindung

Es wurde keine Verblindung durchgeführt.

h) Sonstiges

Laut Autorenaussage weist die Studie einige Einschränkungen auf. Dazu gehören die Wahl einer Einzeldosis anstelle mehrerer Dosisstufen, der Zeitpunkt der Entnahme der Gewebeproben im Vergleich zum Zeitpunkt der letzten verabreichten Dosis, das Fehlen eines Kontrollarms, die Heterogenität der Patientenpopulation und die kurze Studiendauer.

4.3. Übersicht der Bewertung der Studien nach „Bias nach Cochrane“ und „CONSORT-Checklist“

Dieses Kapitel soll eine Übersicht der Studien bezüglich ihres Bias Potentials nach Cochrane und ihrer Bewertung anhand der CONSORT Checklist geben.

4.3.1. “Bias nach Cochrane”

In der nachfolgenden Tabelle sind alle Studien von 4.1.1. bis 4.1.18. und ihr „Bias nach Cochrane“ Potential zusammengefasst.

Tabelle 46: Übersichtstabelle Bias Bewertung nach Cochrane

Studie / Bias	Generierung der Randomisierungssequenz	Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung	Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern	Verblindung bei der Endpunktbewertung	Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung	Selektives Berichten von Endpunkten	Andere Ursachen für Bias	Gesamt Bias
Hidayat et al.	?	+	+	?	?	?	+	?
Basak et al.	?	?	?	?	?	-	+	?
Neetha et al.	+	+	+	+	+	+	+	+
Saghatelyan et al.	+	+	+	+	+	+	+	+
Howells et al.	+	-	-	-	?	-	+	-
Saadipoor et al.	+	+	+	+	-	?	+	+
Choi et al.	+	?	?	?	+	+	+	?
Cruz- Carrera et al.	+	+	+	?	+	+	+	+
Zhu et al.	+	+	+	?	+	?	-	?
Van Die et al.	+	?	-	?	-	+	?	?
Feize et al.	+	+	+	?	+	+	+	+
Belcaro et al.	?	?	?	?	+	+	+	?
Panahi et al.	?	?	?	?	+	?	+	?
Thomas et al.	+	+	+	+	+	+	+	+
Ryan et al.	?	+	?	?	?	?	-	?
Golombick et al.	?	?	?	?	?	?	+	?
Ghalaut et al.	?	?	?	?	?	?	+	?
He et al.	+	?	+	?	?	-	-	?

4.3.2. „CONSORT-Checklist“

Die CONSORT- Checklist beinhaltet Bewertungspunkte, anhand welcher Lücken innerhalb der Forschung oder Berichterstattung rund um eine klinische Studie aufgedeckt werden können. Sie lässt sich in verschiedene Abschnitte gliedern, welche jeweils Teilbereiche wie den Titel und die Zusammenfassung, die Einleitung, die Methoden, die Randomisierung, die Ergebnisse, die Diskussion und andere Informationen bewerten. „CONSORT“ steht dabei für „Consolidated Statement of Reporting Trials“.⁴³

Tabelle 47: Übersichtstabelle Bewertung nach Kriterien der CONSORT-Checklist

Abschnitt/ Thema	Nr.	Beschreibung	Studien, bei denen Kriterium zutrifft
Titel und Zusammenfassung			
	1a	Kennzeichnung im Titel als randomisierte Studie	44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 53, 54, 56, 57, 58, 59
	1b	Strukturierte Zusammenfassung von Studiendesign, Methoden, Resultaten und Schlussfolgerungen	44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61
Einleitung			
	2a	Wissenschaftlicher Hintergrund und Begründung der Studie	44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61
	2b	Genauere Fragestellung oder Hypothesen	44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 56, 57(im Methodenteil), 58, 59, 60, 61
Methoden			
	3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell), einschließlich Zuteilungsverhältnis der Patienten zu den Gruppen	44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61
	3b	Wichtige Änderungen der Methoden nach Studienbeginn (z.B. Eignungskriterien mit Gründen)	48
	4a	Eignungskriterien der Probanden/Patienten	44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60
	4b	Umgebung und Ort der Studiendurchführung	51, 53, 56, 59, 61

	5	Durchgeführte Interventionen in jeder Gruppe mit präzisen Details, einschließlich wie und wann die Interventionen durchgeführt wurden, um eine Replikation der Studie zu ermöglichen	44, 45, 46, 47, 49, 52, 53, 55, 56, 58, 59, 60, 61
	6a	Vollständig definierte, primäre und sekundäre Endpunkte (früher „Zielkriterien“ genannt), einschließlich wie und wann sie erhoben wurden	44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 58, 60
	6b	Änderungen der Endpunkte nach Studienbeginn mit Angabe der Gründe	-
	7	Wurde eine Fallzahl berechnet?	44, 47, 49, 50, 52, 53, 58
Randomisierung			
	8	Schilderung der Methode zur Generierung der Zufallszuteilung	46, 47, 49, 51, 52, 53, 54, 57, 61
	9	Beschreibung aller Schritte zur Geheimhaltung der Sequenz bis zur Interventionszuordnung	47, 49, 51, 52, 53, 54, 57
	10	Geht aus dem Studienprotokoll hervor, wer die Zufallszuteilung durchführte, wer die Teilnehmer in die Studie aufnahm und wer die Teilnehmer den Interventionen zuteilte?	49, 51, 53, 54, 57
	12a	Wurde aufgeführt, welche statistischen Methoden eingesetzt wurden zum Vergleich der Gruppen hinsichtlich primärer und sekundärer Endpunkte?	44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61
Ergebnisse			
	13a	Wurde für jede Gruppe die Anzahl der Studienteilnehmer, die randomisiert zugeteilt wurden, die die geplante Intervention erhielten und die hinsichtlich des primären Endpunkts analysiert wurden, angegeben?	44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60
	13b	Wurde für jede Gruppe die Zahl der Studienausscheider und Ausschlüsse nach Randomisierung angegeben?	44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 59
	14	Ist der Zeitraum der Rekrutierung und Nachbeobachtung erwähnt?	47, 50

	15	Gibt es eine Tabelle demographischer und klinischer Charakteristika für jede Gruppe?	44, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61
	16	Wurden für jede Gruppe die Anzahl der Teilnehmer, die in die Analyse eingeschlossen wurde und die Angabe, ob diese der Anzahl der ursprünglich zugeteilten Gruppen entsprach, aufgeführt?	46, 47, 48, 49, 50, 52, 54, 56, 57, 58, 59
	17	Gibt es Angaben zu den Ergebnissen für jeden primären und sekundären Endpunkt für jede Gruppe und die geschätzte Effektgröße sowie ihre Präzision (z.B. 95 % Konfidenzintervall)?	46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61
	19	Alle wichtigen Schäden (früher „unerwünschte Wirkungen“ genannt) innerhalb jeder Gruppe (siehe auch CONSORT für Schäden (harm))	46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 58

5. Diskussion

Betrachtet man die klinischen Studien zu Kurkuma und Krebserkrankungen, sind die Ergebnisse und Wirkungen der eingesetzten Präparate aus verschiedenen Gründen nur schwer miteinander vergleichbar. Die Mehrheit der Studien stellt mindestens einen signifikanten positiven Effekt des verabreichten Präparates gegenüber dem Placebo heraus.

5.1. Studienergebnisse

Im Folgenden wird zunächst jede Studie einzeln diskutiert. Anschließend werden die Studien unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet und analysiert.

5.1.1. Hidayat et al. (2021)

Hidayat et al. untersuchten die Wirksamkeit von Curcumin als Radiosensibilisierungsmittel während der Strahlentherapie bei Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs. An dieser Studie nahmen 40 Patientinnen teil, die in zwei Gruppen aufgeteilt wurden. Die Interventionsgruppe nahm eine Woche lang, bis zum Beginn der Strahlentherapie, 4 g Curcumin pro Tag. Die Kontrollgruppe erhielt ein Placebo mit identischem Aussehen.

Diese Studie weist einige methodische Mängel auf. So fand unter anderem keine Randomisierung statt, es handelt sich um ein quasi-experimentelles Studiendesign. Auch die geringe Studienkohorte mit nur 40 Teilnehmerinnen fällt auf.

Die Studie weist signifikante Ergebnisse auf. 17 Patientinnen in der Curcumin-Gruppe zeigten ein vollständiges Ansprechen auf die Strahlentherapie, gegenüber 11 Patientinnen in der Placebogruppe. Auch der Survivin-Wert sank bei 15 Teilnehmerinnen in der Curcumin-Gruppe, gegenüber 8 Teilnehmerinnen in der Placebogruppe ($p = 0,025$).

Betrachtet man den Gesundheitszustand der Teilnehmerinnen, fällt jedoch auf, dass sich in der Curcumin-Gruppe mehr Teilnehmerinnen mit einem niedrigeren Tumorstadium befanden als in der Placebogruppe. In der Curcumin-Gruppe befanden sich 14 Teilnehmerinnen in Stadium IIb sowie 6 in Stadium IIIb. In der Placebogruppe befanden sich 11 Teilnehmerinnen in Stadium IIb und 9 in Stadium IIIb. Somit hatte die Curcumin-Gruppe insgesamt einen besseren Gesundheitszustand als die Placebogruppe, was das Studienergebnis beeinflussen haben könnte.

Die Autoren der Studie weisen darauf hin, dass andere Strahlensensibilisierungsmittel starke Nebenwirkungen hervorrufen, bei Curcumin sei dies jedoch nicht der Fall, obwohl sie in ihrer Studie, laut eigener Aussage, die Nebenwirkungen von Curcumin nicht untersucht haben.

Ihre Angabe, dass 12 g Curcumin pro Tag als sicher gelte: „Up to 12 g of curcumin per day does not cause side effects in patients; thus, curcumin can be safely administered to patients undergoing cancer therapy. (Siegel et al., 2012)⁶⁶“, belegen sie mit einer Quelle, in der diese Aussage nicht getroffen wird.

Das Bias-Potential der Studie ist unklar, da viele Informationen fehlen.

5.1.2. Basak et al. (2020)

Basak et al. untersuchten die Wirkung eines zum Patent angemeldeten Arzneimittels, APG-157, auf Zytokinkonzentrationen und die Tumor-assoziierte mikrobielle Mundflora bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.

Es nahmen 32 Patienten an der Studie teil, darunter 13 gesunde Patienten und 12 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Die Intervention wurde an einem Tag vorgenommen und dauerte 3 Stunden. Jede Stunde bekamen die Patienten eine oder zwei Lutschtabletten APG-157, welche je 100 mg Curcumin enthielten. Es wurde eine Blutuntersuchung (systemischer Curcumingehalt, Nieren- und Leberfunktion) und eine Speicheluntersuchung (Zytokinkonzentrationen, bakterielle Flora) durchgeführt.

Die Studie zeigte eine geminderte Zytokinkonzentration von IL-8, IL-1 β , und TNF- α bei allen Patienten, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Es gab jedoch einen signifikanten Unterschied in der mikrobiellen Zusammensetzung des Speichels der Krebspatienten und der Kontrollpatienten, gemessen an der Beta-Diversität, wobei es keinen Unterschied in der α -Diversität, also der Artenvielfalt, gab. *Bacteroides* war die Gattung mit der größten relativen Häufigkeit und zeigte 24 Stunden nach der Behandlung mit APG-157 einen Rückgang um 56 %.

Die Studie kommt zu signifikanten Ergebnissen, jedoch weist sie einige methodischen Mängel auf. Die Interventionsdauer ist mit nur einem Tag sehr kurz. Die Kohorte ist mit 32 Patienten, und davon nur 12 Krebspatienten, sehr klein. Randomisierung und Verblindung fehlen. Außerdem wurden unterschiedliche Dosierungen (100 mg oder 200 mg APG-157) verwendet, sodass sich eine sehr geringe Anzahl von nur 2 – 4 Teilnehmern pro Gruppe ergab. Dies scheint eine zu geringe Anzahl zu sein, um signifikante Effekte zu ermitteln und zu beurteilen. Ein weiterer Diskussionspunkt ist das Hervorheben eines Patienten, der sich 24 Stunden nach der Intervention einer Tumoroperation unterzog. Die Werte dieses Patienten werden von den Autoren mehrfach hervorgehoben. Der Patient nahm anscheinend APG-157 im weiteren Verlauf noch länger ein.

Laut Autorenaussage zeigten die Tumorproben des Patienten vor und nach der Behandlung eine Rekrutierung von T-Zellen in die Mikroumgebung des Tumors, was darauf hindeutete, dass APG-157 in einer adjuvanten Behandlung mit Checkpoint-Blockern eingesetzt werden

könne. Diese Aussage treffen die Autoren nach Untersuchung eines Einzelnen, was wenig aussagekräftig ist.

Das Bias-Potential dieser Studie ist sehr hoch und die Qualität der Studie als mangelhaft einzuschätzen. Zudem liegt bei den Autoren Sharmila Mudgal, Parag Mehta und Luis Avila laut eigener Aussage ein Interessenkonflikt vor, denn sie haben die Studie teilweise selbst finanziert und Patente für polypharmazeutische Arzneimittelzusammensetzungen angemeldet. Jedoch geben sie an bis zum Ende gegenüber der Studie und ihren Ergebnissen verblindet gewesen zu sein. Die anderen Autoren gaben keine Interessenkonflikte an.

5.1.3. Neetha et al. (2020)

Neetha et al. führten in ihrer Studie Untersuchungen zur Wirkung von Grüntee-Extrakt und Curcumin bei Patienten mit oralen potentiell malignen Erkrankungen durch. An dieser Studie nahmen 60 Patienten teil, mit einer auffallend hohen Dropoutrate von 33,3 %. Es ist auffällig, dass die Teilnehmer so gleichmäßig aus den drei zugeteilten Gruppen ausschieden, dass je 20 Teilnehmer pro Gruppe verblieben. Insgesamt nahmen deutlich mehr Männer (45) als Frauen (15) an der Studie teil, ansonsten sind die demographischen Merkmale gleichmäßig verteilt.

Es gab drei Interventionsgruppen. Die erste Gruppe erhielt täglich 800 mg Grüntee-Extrakt, die zweite Gruppe erhielt täglich 950 mg Curcumin und die dritte Gruppe erhielt eine Kombinationstherapie topisch und systemisch über einen Zeitraum von 3 Monaten. Eine Placebokontrolle fehlte.

Es wurden Baseline- und 12-Wochen-Biopsien durchgeführt und die Biomarker Ki-67, Cyclin D1 und p53 untersucht. Es gab zudem einen Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 25 Monaten.

Die Studie kommt zu signifikanten Ergebnissen. Das klinische Ansprechen war in der Kombinationsgruppe am höchsten, gefolgt von der Curcumin-Gruppe und am geringsten in der Grüntee-Gruppe. Bei den histologischen Ansprechraten wurde ein nicht signifikanter Unterschied zwischen allen Behandlungsgruppen festgestellt, wobei das histologische Ansprechen in der Curcumin-Gruppe am höchsten war.

Es fällt auf, dass bei über der Hälfte der Teilnehmer (51 %) Nebenwirkungen auftraten, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dadurch lässt sich nicht zuordnen, welche Stoffe genau die Nebenwirkungen verursacht haben könnten. Das Bias-Potential der Studie ist insgesamt niedrig und die Qualität der Studie gut.

5.1.4. Saghatelyan et al. (2020)

Saghatelyan et al. untersuchten die Wirksamkeit einer intravenösen Curcumin-Infusion in Kombination mit Paclitaxel bei 133 Patientinnen mit metastasierendem und fortgeschrittenem Brustkrebs. Die Intervention bestand aus Paclitaxel plus Curcumin, wöchentlich über 12 Wochen oder Paclitaxel plus Placebo, wobei das Placebo aus einer Lösung von Riboflavin (200 mg in 20 ml), ebenfalls zur Injektion, bestand.

Beurteilt wurden die objektive Ansprechrates (ORR), das progressionsfreie Überleben (PFS), die Zeit bis zur Tumorprogression (TTP), die Zeit bis zum Versagen der Tumorbehandlung (TTTF), die Sicherheit und Lebensqualität in einem zusätzlichen Nachbeobachtungszeitraum von 4-12 Wochen.

Die ORR, also der Anteil der Patienten mit einer objektiven Tumorreduktion, war in der Curcumin-Gruppe signifikant höher als in der Placebogruppe mit $p < 0,01$.

Die Methodik der Studie ist systematisch beschrieben. Die Randomisierung und Verblindung ist gut dokumentiert und das Bias-Potential der Studie ist niedrig. Somit ist die Schlussfolgerung der Autoren, dass Curcumin ein wirksames Adjuvans zu Paclitaxel in der Brustkrebsbehandlung darstellt nachvollziehbar und gerechtfertigt.

5.1.5. Howells et al. (2019)

Howells et al. verglichen eine Standard-Folinsäure/5-Fluorouracil/Oxaliplatin-Chemotherapie (FOLFOX) plus Bevacizumab mit einer FOLFOX-Therapie plus Bevacizumab plus zusätzlich 2 g orales Curcumin pro Tag (CUFOX-Therapie) bei 28 Studienteilnehmern mit metastasiertem Darmkrebs in einer offenen Studie. Die Gruppeneinteilung wurde im Verhältnis 2:1 durchgeführt, so dass die doppelte Anzahl der Teilnehmer die CUFOX-Therapie plus Bevacizumab erhielt.

Die ORR war mit 53,3 % in der CUFOX- Gruppe signifikant höher als in der FOLFOX-Gruppe mit 11,1 % ,mit einem p-Wert von 0,039.

Die größere Anzahl an Nebenwirkungen in der CUFOX-Gruppe betreffend gibt es einige Diskussionspunkte. Zum einen befanden sich mehr Teilnehmer in der CUFOX-Gruppe, zum anderen erhielten die Teilnehmer in der FOLFOX-Gruppe weniger Chemotherapiezyklen (3 Zyklen) im Vergleich zur CUFOX-Gruppe (12 Zyklen). Zudem treten die beschriebenen Nebenwirkungen (Müdigkeit, thromboembolische Ereignisse, Diarrhö) sehr häufig im Zusammenhang mit der Gabe des monoklonalen Antikörpers Bevacizumab auf und auch generell während einer FOLFOX-Chemotherapie, sodass ein Bezug zur Curcumingabe nicht deutlich wird.

Es fällt auf, dass zunächst erwähnt wird, dass die Studienteilnehmer zusätzlich zur Chemotherapie mit Bevacizumab therapiert werden, wobei eine Dosierungsangabe fehlt, im anschließenden Verlauf der Studienbeschreibung, in den Darstellungen und Tabellen, sowie in der abschließenden Diskussion Bevacizumab jedoch nicht mehr erwähnt wird.

Die Studie ist als offene Studie ohne Placebokontrolle konzipiert und weist ein hohes Bias-Potential auf. Ihre Ergebnisse sind durch das erhöhte Bias-Potential und die ungleiche Gruppenzuteilung sowie die generell kleine Teilnehmerzahl nicht eindeutig und aussagekräftig genug, um den Therapieerfolg einer CUFOX-Therapie zu belegen.

5.1.6. Saadipoor et al. (2019)

Saadipoor et al. untersuchten, ob Nanocurcumin bei der Vorbeugung oder Milderung einer strahleninduzierten Proktitis bei Prostatakrebspatienten wirksam ist.

Die 72 Studienteilnehmer wurden in zwei Gruppen randomisiert. Die Teilnehmer der Interventionsgruppe nahmen 120 g Nanocurcumin täglich ein. Die Kontrollgruppe erhielt ein identisch aussehendes Placebo. Gemessen wurden u.a. der Grad der strahleninduzierten Proktitis und Zystitis und das Ansprechen des Tumors.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Der Grund hierfür ist laut Autorenaussage die geringe Anzahl an Studienteilnehmern.

Das Bias-Potential der Studie ist niedrig. Die Durchführung der Randomisierung und Verblindung wurde genau dokumentiert. Jedoch wurden Nebenwirkungen nicht untersucht, somit kann keine Aussage zur Sicherheit und Verträglichkeit gemacht werden.

5.1.7. Choi et al. (2019)

Choi et al. untersuchten die Wirkung einer 6-monatigen Curcumin Einnahme auf die IAD-Behandlung von Prostatakrebspatienten.

97 Studienteilnehmer wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Interventionsgruppe nahm 1440 mg Curcumin pro Tag und die Kontrollgruppe ein Placebo ein.

Untersucht wurden der Testosteron Gehalt und der Serum PSA-Wert sowie die PSA-Progressionsrate und die Lebensqualität.

Die Ergebnisse zeigen eine signifikant niedrigere PSA-Progressionsrate in der Curcumin-Gruppe mit $p = 0,0259$. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die IAD-Gesamtbehandlungsdauer oder die anderen untersuchten Parameter. Es werden keine genaueren Angaben über die Durchführung der Verblindung gemacht und die Studie hat generell ein unklares Bias-Potential, da zu viele Informationen fehlen.

5.1.8. Cruz-Correra et al. (2018)

Cruz-Correra et al. untersuchten die Sicherheit und Wirksamkeit von reinem Curcumin bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis.

Die Intervention bestand aus einer Curcumindosis von 3000 mg pro Tag über 12 Monate. Die Kontrollgruppe nahm ein Placebo mit identischem Aussehen ein. Es wurden alle 4 Monate Untersuchungen der Anzahl und Größe der Polypen durchgeführt.

Insgesamt kann die Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigen. Dies könnte verschiedene Gründe haben. Nach 12 Monaten waren 10 Teilnehmer aus der Studie ausgeschieden, die Teilnehmerzahl in den Gruppen war also sehr klein (15 in der Curcumin-Gruppe und 19 in der Placebogruppe).

Die Autoren berichten auch von ihrer vorangegangenen Pilotstudie, in der sie täglich 1500 mg Curcumin zusammen mit Piperin einsetzten und in der sich ein Rückgang von Polypen zeigte. Sie schließen daraus, dass reines Curcumin in der vorliegenden Dosierung nicht wirksam ist, um eine Regression von Darmadenomen herbeizuführen.

Das Bias-Potential der Studie ist niedrig. Randomisierung und Verblindung werden gut dokumentiert und beschrieben.

5.1.9. Zhu et al. (2018)

Zhu et al. untersuchten in ihrer Studie die Wirksamkeit von SHD, einem Absud aus *Radix astragali*, *Radix et rhizoma rhei* und *Rhizoma curcuma longa*, auf die Wundentzündungsreaktion nach einer Mastektomie von Brustkrebspatientinnen.

Sie treffen die Aussage, dass bestimmte Zytokine im Wundexsudat die Entzündung triggern können und so eine Metastasierung begünstigen. Da chirurgische Eingriffe eine akute Entzündungsreaktion hervorrufen, die sich negativ auf die klinischen Ergebnisse bei Brustkrebspatienten auswirken könnte, sehen sie die Linderung der Entzündungssymptome als wichtigen Faktor bei der Behandlung und Metastasenprophylaxe von Brustkrebspatientinnen.

Es nahmen 30 Patientinnen an dieser Studie teil. Die Dropoutrate war mit 5 Teilnehmern sehr hoch.

Die Intervention bestand aus SHD zweimal täglich. Die Kontrollgruppe bekam ein Placebo, das sich geschmacklich von SHD unterschied. Somit war eine Entblindung möglich.

Die Studie zeigt eine signifikante Reduktion der Drainageflüssigkeit in der Behandlungsgruppe nach 7 Tagen. Die Konzentrationen von TNF- α , IL-6, IL-8, IL-2R und CRP in der Drainageflüssigkeit waren bei SHD-Behandlung signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

Auch der TCM-Symptomscore sowie der Entzündungssymptomscore war in der Behandlungsgruppe niedriger.

Das Bias-Risiko dieser Studie ist insgesamt niedrig und die Studienqualität scheint gut zu sein, wobei eine Entblindung durch die Software-Randomisierung sowie den unterschiedlichen Geschmack von SHD und Placebo möglich war. Da es sich bei SHD um ein Mischpräparat handelt ist es unklar, welche Wirkung genau auf Kurkuma zurückzuführen ist.

5.1.10. Van Die et al. (2017)

Van Die et al. untersuchten die Wirkung einer phytotherapeutischen Nahrungsergänzung mit Curcumin, Resveratrol, Grüntee-Extrakt und Brokkolisprossenkonzentrat auf die PSA-Werte bei Patienten mit Prostatakrebs.

Es nahmen 31 Patienten an der Studie teil. Die Dropoutrate war mit 9 Teilnehmern sehr hoch, die Dropouts wurden nicht begründet.

Die Intervention bestand aus vier Kapseln täglich mit je 100 mg Curcumin, 30 mg Resveratrol und 100 mg Grüntee-Extrakt sowie vier Kapseln täglich mit je 2 g Brokkolisprossenkonzentrat. Die Placebogruppe nahm Kapseln mit pulverisiertem Grünhafer ein.

Gemessen wurden die PSA-Werte, -Verdopplungszeiten sowie Lebensqualität, Angst- und Depressionssymptome der Patienten.

Die Studie zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Trotzdem schlussfolgern die Autoren, dass eine weitere, umfassendere Studie sinnvoll sei.

Das Bias-Risiko ist unklar, da einige Informationen fehlen. Es fällt auf, dass die Gruppencharakteristika bei Studienbeginn in Bezug auf die demografischen Variablen nicht gleich waren. So war das Alter in der Interventionsgruppe niedriger (69 Jahre in der Interventionsgruppe, 75 Jahre in der Placebogruppe). Zudem war eine höhere Anzahl an Patienten in der Placebogruppe zuvor nur mit Strahlentherapie behandelt worden. Laut Autorenaussage wurden die PSA-Tests nicht immer in demselben Labor durchgeführt, was zu Abweichungen führen könnte. Blutuntersuchungen am Ende der Behandlung wurden nicht durchgeführt, da das Budget nicht ausreichte, was zur Folge hatte, dass wichtige Studienergebnisse nicht vorliegen.

5.1.11. Feize et al. (2017)

Feize et al. untersuchten die Wirkung von Kang'ai Xiaoshui-Salbe, einer chinesischen Kräutersalbe, zur äußerlichen Behandlung von malignem Pleuraerguss.

Es nahmen 72 Patienten an der Studie teil. Es gab 7 begründete Dropouts.

Die zweiwöchige Intervention bestand aus 10 g Salbe, die täglich auf die Thoraxwand aufgetragen wurde.

Die Studie zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Sie hat ein niedriges Bias-Potential und die Qualität der Studie ist gut.

Da es sich bei dem Präparat um eine Mischung aus *Astragalus membranaces*, *Semen pharbitidis*, *Cassia twig*, *Pericarpium arecae*, *Curcuma zedoaria*, *Borneol* u.a. handelt ist jedoch unklar, welche Wirkung genau Kurkuma hat.

5.1.12. Belcaro et al. (2014)

Belcaro et al. untersuchten die Wirksamkeit von Meriva® bei der Linderung von Nebenwirkungen der Strahlen- und Chemotherapie bei Patienten mit unterschiedlichen Krebserkrankungen. Es nahmen 158 Patienten an der Studie teil. Es gab 2 begründete Dropouts.

Die Intervention bestand aus 3 Kapseln Meriva® pro Tag, was einer täglichen Gesamtmenge von 300 mg Curcumin entspricht. Das eingesetzte Präparat enthält je Kapsel 100 mg Curcumin, 200 mg Sojalecithin und 200 mg mikrokristalline Cellulose. Die Placebogruppe erhielt ein Placebo mit identischem Aussehen.

Gemessen wurde der Gehalt freier Radikale im Plasma (PFR) und die Nebenwirkungen der Strahlen- und Chemotherapie. Die Probanden führten zu diesem Zweck zwei Monate lang ein Tagebuch über ihre Nebenwirkungen.

Die Studie zeigt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Nebenwirkungen Nausea und Emesis, Diarrho oder Obstipation, Unterernährung, kognitive Funktionsstörungen, Infektionen, Neutropenie, Kardiotoxizität oder die Erforderlichkeit von Medikamenten für Nebenwirkungen waren in der Meriva®-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe.

Das Bias-Potential dieser Studie ist unklar, da wichtige Informationen zur Randomisierung und Verblindung fehlen. Die signifikanten Ergebnisse dieser Studie sollten in weiterführenden Studien validiert werden. Die Autoren stellen fest, dass ihre Studie durch die demografische Heterogenität der Kohorte, sowie durch die Allgemeinheit der betrachteten Nebenwirkungen und das Fehlen einer Dosisanpassung in Bezug auf die individuelle Behandlung begrenzt ist.

5.1.13. Panahi et al. (2014)

Panahi et al. untersuchten die Wirksamkeit von Meriva® als adjuvante Therapie bei Krebspatienten in Bezug auf Lebensqualität und Entzündungsmediatoren.

Es nahmen 96 Patienten an der Studie teil. Es gab 16 begründete Dropouts.

Die Intervention bestand aus 3 Kapseln mit 300 mg Meriva® täglich, was einer Curcumindosis von 180 mg pro Tag entspricht. Die Kontrollgruppe nahm ein Placebo ein.

Untersucht wurde die Lebensqualität und der Serumgehalt bestimmter Entzündungsmediatoren.

Der Vergleich beider Gruppen zeigt signifikante Unterschiede. Die Auswertung der QOL- Fragebögen ergab eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität in der Meriva®-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe ($p < 0,001$). Auch der Gehalt der Entzündungsmediatoren im Plasma war in der Meriva®-Gruppe signifikant verringert ($p < 0,001$).

Das Bias-Potential der Studie ist unklar, da Informationen über Randomisierung und Verblindung fehlen. Aufgrund der unterschiedlichen Krebserkrankungen der Studienteilnehmer ist es schwierig eine allgemeine Aussage zur Sicherheit und Wirksamkeit von Meriva® zu treffen. Die Studienergebnisse sind signifikant, jedoch wird die Wirksamkeit und das Ansprechen der begleitenden Chemotherapie nicht untersucht.

5.1.14. Thomas et al. (2014)

Thomas et al. untersuchten den Effekt einer Nahrungsergänzung mit Kurkuma, Brokkolipulver, Granatapfelpulver und Grüntee-Extrakt auf den PSA-Anstieg bei Prostatakrebspatienten.

Es nahmen 208 Patienten an der Studie teil. Es gab 9 begründete Dropouts.

Die Intervention bestand aus der täglichen Einnahme von 300 mg Kurkuma, Brokkolipulver, Granatapfelpulver und Grüntee-Extrakt über einen Zeitraum von 6 Monaten. Die Kontrollgruppe nahm ein Placebo mit Brunnenkresse-Extrakt ein, das ein identisches Aussehen aufwies.

Der Vergleich beider Gruppen zeigt einen signifikanten positiven Effekt auf den prozentualen PSA-Anstieg in der Nahrungsergänzungsgruppe gegenüber der Placebogruppe ($p = 0,0008$)

Das Bias-Potential der Studie erscheint niedrig und die Studienqualität gut.

Allerdings erfolgte die Randomisierung im Verhältnis 2:1, d.h. die doppelte Anzahl an Patienten befand sich in der Nahrungsergänzungsgruppe. Die Ergebnisse werden daher verzerrt. Auch die Dauer der Intervention von 6 Monaten lässt nur kurzfristige Effekte beurteilen. Da es sich bei dem Präparat um eine Mischung aus mehreren Stoffen handelt ist zudem unklar, welcher Effekt sich genau auf die Einnahme von Kurkuma zurückführen lässt. Somit ist die Vergleichbarkeit dieser Studienergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien eingeschränkt.

5.1.15. Ryan et al. (2013)

Ryan et al. untersuchten die Wirkung einer Curcumineinnahme auf den Grad der Strahlendermatitis von Brustkrebspatientinnen.

Es nahmen 35 Patientinnen an der Studie teil. Es gab 5 begründete Dropouts.

Die Interventionsgruppe nahm täglich 6 g Curcumin ein. Die Kontrollgruppe nahm ein Placebo mit identischem Aussehen ein.

Gemessen wurde der Grad der Strahlendermatitis und der feuchten Schuppung. Dieser wurde bewertet nach dem Radiation Dermatitis Severity (RDS) Score.

Der Vergleich der beiden Gruppen ergab eine signifikante Verringerung des Auftretens von Strahlendermatitis in der Curcumin-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Die mit Curcumin behandelten Patienten wiesen zudem signifikant weniger feuchte Schuppung auf.

Das Bias-Potential dieser Studie ist unklar, da viele Informationen fehlen. Zudem waren zusätzlich topische Mittel zur Standardbehandlung von Strahlendermatitis zugelassen, die die Studienergebnisse verfälscht haben könnten. Die Kohorte weist generell ein uneinheitliches Bild auf, da bei einigen Patientinnen eine totale Mastektomie durchgeführt wurde, bei anderen jedoch nicht. Die Anzahl der Teilnehmerinnen ist sehr gering und die Dropoutrate mit 14 % hoch.

Aus diesen Gründen erscheint die Aussagekraft dieser Studie als sehr schwach und die Schlussfolgerung der Autoren, dass die Einnahme von Curcumin den Schweregrad der Strahlendermatitis reduziert, nicht nachvollziehbar.

5.1.16. Golombick et al. (2012)

Golombick et al. untersuchten die Wirkung von Curcumin auf die freien Leichtketten (FLC) und den Knochenumsatz bei Patienten mit MGUS und SMM.

Insgesamt nahmen 36 Probanden an der Studie teil, mit einer sehr hohen Dropoutrate von 30 % (11 Dropouts).

Es handelt sich um ein Cross-Over-Studiendesign. Die Interventionsgruppe nahm zunächst täglich 4 g Curcumin, später 8 g Curcumin ein und wechselte nach 3 Monaten in die Placebogruppe.

Untersucht wurden bestimmte Marker für den Knochenumsatz und die Knochenresorption mittels Blut- und Urinproben.

Das Bias-Potential ist unklar, da viele Informationen über die Randomisierung und Verblindung fehlen. Laut Autorenaussage braucht es, um signifikante Ergebnisse zu erzielen, eine Mindestteilnehmerzahl von 34. Es nahmen jedoch nur 25 Probanden an der Studie teil, somit

erfüllt die Studie ihre eigenen Kriterien nicht. Zudem fällt die sehr hohe Dropoutrate von 30 % auf.

Durch das Cross-Over-Studiendesign ist die Gefahr einer Entblindung gegeben und die offene Verlängerungsstudie ist mit 16 Teilnehmern nur bedingt aussagekräftig.

5.1.17. Ghalaut et al. (2012)

Ghalaut et al. untersuchten die Wirkung von Kurkuma auf die NO-Werte von CML Patienten während einer Imatinib-Therapie.

Es nahmen 50 Patienten an der Studie. Es gibt keine Angabe zu Dropouts.

Die Intervention bestand aus täglich 800 mg Imatinib plus 15 g Kurkumapulver, das in Milch aufgelöst wurde, im Vergleich zu einer alleinigen Imatinib-Therapie.

Gemessen wurden die Stickoxidwerte und das hämatologische Ansprechen. Nach der sechswöchigen Therapie zeigte die Kurkumagruppe einen statistisch signifikanten Rückgang der NO-Werte im Vergleich zur Imatinib-Gruppe ($p = 0,001$).

Das Bias-Potential dieser Studie ist unklar, da viele Informationen zur Randomisierung und Verblindung fehlen.

Das vollständige hämatologische Ansprechen war in der Kurkumagruppe mit 95 % höher im Vergleich zur Imatinibgruppe mit 75 %, was jedoch nicht signifikant war. Anscheinend hatte die Studie an dieser Stelle nicht genug Teststärke, um statistisch signifikante Ergebnisse zu liefern und sollte daher mit einer größeren Teilnehmerzahl durchgeführt werden, um die Ergebnisse zu validieren. In der Studie wird Kurkumapulver eingesetzt und dabei nicht genauer auf den Curcumingehalt eingegangen. Somit ist es schwierig hier eine Vergleichbarkeit zu anderen Studien herzustellen.

5.1.18. He et al. (2011)

He et al. untersuchten die Wirkung von Curcumin auf den Gesundheitszustand von Patienten mit kolorektalem Karzinom.

Es nahmen 126 Patienten an der Studie teil. Dropouts werden nicht angegeben.

Die Interventionsgruppe erhielt 360 mg Curcumin 3-mal täglich. Die Kontrollgruppe erhielt ein Placebo.

Gemessen wurde die Veränderung des Körpergewichts, der Serum-TNF- α -Spiegel, die p53-Expression und die Apoptose von CRC-Zellen.

Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Zunahme des Körpergewichts in der Curcumin-Gruppe ($p < 0,05$). Zudem kam es zu einer signifikanten Senkung des Serum-TNF- α -Spiegels

bei den mit Curcumin behandelten Patienten ($p < 0,05$). Außerdem erhöhte die Gabe von Curcumin die p53-Expression in Krebszellen ($p < 0,05$) im Vergleich mit den Daten innerhalb derselben Gruppe vor und nach der Behandlung.

Das Bias-Potential der Studie ist unklar, da viele Informationen fehlen. Zudem fällt auf, dass die Teilnehmerzahl nicht eindeutig beschrieben ist, siehe 4.1.18. h).

Die Autoren schlussfolgern, dass die Senkung des Serumspiegels von TNF- α nach der Behandlung mit Curcumin für die Verbesserung der Kachexie bei Krebspatienten verantwortlich ist, da diese negativ mit der Gewichtszunahme korreliert. Diese Ergebnisse sind vielversprechend, müssen aber durch weitere Studien validiert werden.

5.2. Krebserkrankung

Im Folgenden soll auf die Ergebnisse der Studien geordnet nach der Krebserkrankung eingegangen werden.

5.2.1. Mund-/ Kopf- und Halskrebs

Zur Gabe von Curcumin bei malignen Erkrankungen im Mund/ Kopf/ Halsbereich wurden zwei Studien identifiziert.

Neetha et al. verabreichten Curcumin gemeinsam mit Grüntee-Extrakt und stellten eine signifikant höhere klinische Ansprechrate bei potentiell malignen Erkrankungen der Mundhöhle heraus. Diese Studie weist ein niedriges Bias-Potential auf und die Qualität der Studie ist gut.

Basak et al. untersuchten den Effekt von APG-157, das fraktioniertes Curcumin enthält, bei Mundhöhlenkrebs und konnten statistisch signifikant erniedrigte Zytokinkonzentrationen im Speichel nach Behandlung mit APG-157 feststellen, sowie die Rekrutierung von T-Zellen in die Tumormikroumgebung. Dies weist auf eine antioxidative und antiinflammatorische Wirkung des Curcumins hin. Jedoch ist die Qualität der Studie mangelhaft und ihr Bias-Potential hoch (siehe 4.1.2. c)).

5.2.2. Kolorektales Karzinom

In zwei Studien wurde Curcumin in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms untersucht.

Howells et al. verabreichten Curcumin zusammen mit einer Standard FOLFOX-Chemotherapie. Nach 12 Zyklen erreichte die objektive Ansprechrate Signifikanz. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Lebensqualität und Neurotoxizität.

Die Studie weist einige Mängel auf. Als offene Studie konzipiert, ist sie nur bedingt aussagekräftig und ihr Bias-Potential entsprechend hoch.

Auch **He et al.** setzten Curcumin bei Patienten mit kolorektalem Karzinom ein. Endpunkte der Studie waren der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten, die Expression des p53-Moleküls im Tumorgewebe und die Zahl der apoptotischen Zellen des Tumors, sowie der TNF- α -Spiegel im Serum. Die Autoren schlussfolgerten, dass Curcumin die Apoptose der Tumorzellen beschleunigt und den Gesundheitszustand der Patienten durch eine Erhöhung des Körpergewichts verbessert.

Durch die unterschiedliche Behandlungsdauer der Patienten ist die Studie schwer auszuwerten und ihre Messergebnisse sind nicht eindeutig zu interpretieren und zu vergleichen.

Cruz-Correra et al. untersuchten die Polypenanzahl und -größe nach Curcumin Verabreichung über 12 Monate bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis, konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede feststellen.

5.2.3. Prostatakrebs

Saadipoor et al., Choi et al. und Thomas et al. untersuchten Curcumin bei Prostatakrebspatienten.

Saadipoor et al. wollten herausfinden, ob Curcumin als Strahlenschutzmittel und/oder Radiosensibilisator bei der Radiotherapie wirkt, konnten aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen feststellen.

Choi et al. konnten zwar ihre Haupthypothese, dass das behandlungsfreie Intervall nach Androgenentzugstherapie verlängert werden kann, nicht bestätigen, stellten jedoch eine signifikant niedrigere PSA-Progressionsrate in der Curcumin-Gruppe fest.

Thomas et al. verabreichten ein Kombinationspräparat aus Grüntee-Extrakt, Granatapfel, Brokkoli und Kurkuma und konnten ebenfalls einen kurzfristigen, positiven Effekt auf den Anstieg des PSA-Wertes feststellen. Generell weist die Studie eine gute Qualität und ein niedriges Bias-Potential auf. Sie diskutiert zudem ihre eigenen Schwachpunkte im Studiendesign, wie die kurze Interventionsdauer von 6 Monaten und die Tatsache, dass die Kohorte sowohl Männer umfasste, die eine primäre AS erhielten, sowie solche, die nach einer radikalen Behandlung einen PSA-Rückfall erlitten, was die Studienresultate eingeschränkt vergleichbar macht.

5.2.4. Brustkrebs

Eine Curcumin-Gabe bei Brustkrebspatienten wurde in den Studien von **Saghatelyan et al.**, **Zhu et al.** und **Ryan et al.** untersucht.

Saghatelyan et al. verabreichten der Interventionsgruppe Paclitaxel und 300 mg Curcumin intravenös im Vergleich zur Placebogruppe, die Paclitaxel plus ein Placebo erhielt. Es zeigte sich, dass die Behandlung mit Curcumin eine signifikant höhere ORR zur Folge hatte, was einen größeren Anteil an Patienten mit objektiver Tumorreduktion bedeutet.

Zhu et al. verwendeten die curcuminhaltige Salbe „San Huang Decoction“ (SHD). In der Interventionsgruppe war die Menge der Drainageflüssigkeit in der perioperativen Phase von Brustkrebspatientinnen über 7 Tage signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. Aufgrund der geringen Stichprobengröße und der kurzen Interventionsdauer sind die Aussagen der Studie jedoch nicht ausreichend und spiegeln nur eine Tendenz wider.

In der Studie von **Ryan et al.** verringerte Curcumin das Auftreten von Strahlendermatitis bei Brustkrebspatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant.

5.2.5. Andere Krebserkrankungen

Die verbliebenen Studien untersuchten die Gabe von Curcumin bei Patienten mit Gebärmutterhalskrebs, mit MPE, verschiedenen Tumoren, multiplem Myelom und chronisch myeloischer Leukämie.

Hidayat et al. untersuchten die Wirksamkeit von Curcumin als Radiosensibilisierungsmittel bei der Strahlentherapie und stellten bei 85 % der Patienten, die mit Curcumin behandelt wurden, ein vollständiges Ansprechen auf die Strahlentherapie fest, während es in der Placebogruppe 55 % waren.

Belcaro et al. stellten fest, dass Curcumin die mit der Chemo- und Strahlentherapie verbundenen Nebenwirkungen statistisch signifikant lindern kann.

Feize et al. untersuchten die Wirkung einer kurkumahaltigen TCM-Kräutersalbe. Diese zeigte Potential zur Reduzierung des MPE, jedoch ohne statistische Signifikanz. Da die Interventionsdauer mit zwei Wochen sehr kurz war, und das Studiendesign generell lückenhaft, lässt sich die Studie als qualitativ minderwertig bezeichnen. Zudem wurde keine Drainage durchgeführt, sondern lediglich Röntgenbilder ausgewertet, was sehr ungenau in der Beurteilung ist.

Panahi et al. stellten heraus, dass die Curcuminoid-Supplementierung mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität bei Tumorpatienten, die mit Standard- Chemotherapie Protokollen behandelt werden, verbunden war. Die vorherrschenden Krebsarten der Patienten in der Studie waren kolorektales Karzinom, Magenkrebs und Brustkrebs.

Golombick et al. führten eine Cross-Over-Studie mit 4 g bzw. 8 g Curcumin bei Patienten mit Multiplem Myelom durch und konnten eine verstärkte Wirkung bei der höheren Dosis von 8 g beobachten. Durch das Cross-Over-Studiendesign sind die Ergebnisse der Studie jedoch schwer auszuwerten. Zudem liegen keine Informationen über die Verblindung und Randomisierung vor. Das Bias-Potential der Studie ist als hoch einzuschätzen (siehe 4.1.18 c)).

Ghalaut et al. untersuchten Curcumin-Pulver in Verbindung mit einer Imatinib-Therapie bei Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie. Es zeichnete sich als Trend ab, dass in der Curcumin-plus-Imatinib-Gruppe das vollständige hämatologische Ansprechen größer war. Der Effekt war jedoch nicht statistisch signifikant. Der Stickoxidspiegel wurde in beiden Gruppen signifikant gesenkt, in der Curcumin-plus-Imatinib-Gruppe jedoch stärker. Somit könnte Curcumin ein wertvolles Adjuvans zu Imatinib und für die Behandlung von CML-Patienten hilfreich sein.

5.3. Bias-Potential nach Cochrane

Bei der Auswertung des Bias-Potentials nach Cochrane fällt auf, dass nur drei der Studien alle Kriterien erfüllen. Die Studien von **Saghatelyan et al.**, **Neetha et al.** und **Thomas et al.** weisen das niedrigste Bias-Potential auf.

Saghatelyan et al. verabreichten Curcumin in Verbindung mit Paclitaxel im Vergleich zu Paclitaxel plus Placebo. Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Effekt auf die objektive Tumorreduktion in der vierwöchigen Nachbeobachtungszeit, in der die ORR in der Curcumin-Gruppe signifikant höher war als in der Placebogruppe.

Die Studien von **Neetha et al.** und von **Thomas et al.** setzen Curcumin jedoch nicht als isoliertes Präparat ein, sondern jeweils in Verbindung mit anderen Stoffen.

Neetha et al. untersuchten eine Mischung aus Grüntee-Extrakt und Curcumin im Vergleich zu Grüntee-Extrakt und Curcumin allein bei potentiell malignen oralen Erkrankungen. Sie konnten zeigen, dass das klinische Ansprechen in der Kombinationsgruppe signifikant höher war, allerdings war das histologische Ansprechen in der Curcumin-Gruppe am höchsten. Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass die Kombination von Grüntee-Extrakt und Curcumin als wirksame Behandlung bei potentiell malignen oralen Erkrankungen dienen kann.

Thomas et al. verabreichten eine Mischung aus Grüntee-Extrakt, Granatapfel, Brokkoli und Curcumin bei Prostatakrebspatienten. Es zeigte sich eine kurzfristige signifikante Wirkung auf den PSA Wert. Hier ist durch den Einsatz eines Mischpräparates jedoch nicht eindeutig feststellbar, welche Wirkung auf Curcumin zurückzuführen ist.

Das Bias-Potential der Studie von **Saadipoor et al.** ist ebenfalls als niedrig einzustufen. Es werden fehlende Daten bei der Endpunkterhebung erwähnt, die auf unvollständigen Bildgebungsverfahren bei einigen Patienten beruhen. Die Studie kann insgesamt keine signifikanten Ergebnisse aufzeigen.

Die Studien von **Choi et al., Zhu et al., Van Die et al., Belcaro et al., Panahi et al., Ryan et al.** und **He et al.** weisen ein unklares RoB auf, da Aussagen zur Durchführung der Randomisierung und Verblindung oder andere Informationen zur Beurteilung fehlen.

Einige Studien fallen durch ihr erhöhtes Bias-Potential auf. Darunter **Hidayat et al., Basak et al., Howells et al., Golombick et al. und Ghalaut et al.**

Hidayat et al. verabreichten Curcumin bei Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs und untersuchten seine Wirksamkeit als Radiosensibilisierungsmittel. Sie geben nicht an, wie die Randomisierung erfolgte. Sie erwähnen lediglich, dass die Studienmedikation und das Placebo ein gleiches Aussehen aufwiesen.

Basak et al. verabreichten ein pflanzliches Arzneimittel, APG-157, das mehrere Polyphenole, darunter Curcumin, enthält, bei Patienten mit Mundhöhlenkrebs. Zwar stellt die Studie positive Ergebnisse wie eine Reduktion der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und IL-8 im Speichel und eine Rekrutierung von T-Zellen in die Tumormikroumgebung fest, jedoch werden keine Angaben gemacht über die Art und Durchführung der Randomisierung und Verblindung von Studienpersonal und -teilnehmern.

Howells et al. untersuchten eine Kombination aus Curcumin und einer FOLFOX-Chemotherapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom. Sie stellten zwar die Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination heraus, konnten aber das Potential für einen klinischen Nutzen schlecht darstellen, da die Studie als offene Studie konzipiert wurde und somit keine Verblindung durchgeführt wurde. Zudem wurde während des Ablaufs der Studie das Protokoll verändert, dadurch könnte das Ergebnis beeinflusst worden sein.

Die Studie von **Golombick et al.** wurde als Cross-Over-Studie konzipiert. Dabei wurden 4 g bzw. 8 g Curcumin bei Patienten mit multiplen Myelom verabreicht. Hierbei handelte es sich eher um eine Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der 4 g oder 8 g Dosierung herauszustellen versuchte. Eine Verblindung fehlte gänzlich.

Ghalaut et al. setzten Curcuminpulver in Kombination mit einer Imatinib-Therapie bei Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie ein. Hier ist das Bias-Potential ebenfalls als unklar zu bewerten, da Angaben zu Randomisierung und Verblindung fehlen.

5.4. „CONSORT-Checklist“

Bei der Auswertung der „CONSORT-Checklist“ ist als Ergebnis festzustellen, dass keine der vorliegenden Studien alle Kriterien erfüllt. Zum Teil könnte die Ursache in einer unvollständigen Dokumentation und Darstellung liegen. Bei einem großen Teil der Studien wird nicht genauer auf die Art der Verblindung oder Randomisierung eingegangen, die Studien werden aber teilweise als „doppelblind“ beschrieben.

5.5. Studiendosis und Verabreichungsform

Betrachtet man das verabreichte Präparat, seine jeweilige Darreichungsform und Dosis, fällt auf, dass lediglich 6 Studien Curcumin als isoliertes Präparat untersuchten. Diese sind **Hidayat et al.**, **Saadipoor et al.**, **Choi et al.**, **Cruz- Correra et al.**, **Ryan et al.** und **He et al.**

Sie nutzten die gleiche Verabreichungsform. Curcumin wurde als Pulver in Kapselform verabreicht. Die Studiendosis reichte dabei von 120 mg/d (Saadipoor et al.), 1440 mg/d (Choi et al.), 1080 mg/d (He et al.) über 3000 mg/d (Cruz-Correra et al.), 4000 mg/d (Hidayat et al.) bis 6000 mg/d (Ryan et al.).

Die in den Studien verwendeten Messverfahren waren sehr unterschiedlich. Es ist schwierig hier einen Vergleich vorzunehmen, da die Studien unterschiedliche Endpunkte hatten und somit unterschiedliche Untersuchungsmethoden und Messverfahren anwenden mussten.

Statistische Signifikanz wurde in allen Studien bei $p < 0,05$ beschrieben.

Die Studien von **Belcaro et al.** und **Panahi et al.** setzten Meriva[®] ein. Das Präparat hat einen Curcumin-Gehalt von 20 %. Somit verabreichten **Belcaro et al.** eine Curcumindosis von täglich 300 mg und **Panahi et al.** eine Curcumindosis von 180 mg pro Tag. Durch die Heterogenität der Patientenkohorte in Bezug auf die vorliegende Krebserkrankung und Therapie kann bei **Panahi et al.** keine Aussage bezüglich der Sicherheit getroffen werden. Bei **Belcaro et al.** konnten durch die Einnahme von Meriva[®] verglichen mit der Placebogruppe, Nebenwirkungen der Chemotherapie signifikant gesenkt werden, jedoch stellen auch hier die Autoren fest, dass die Aussagekraft ihrer Studie durch die Diversität der Studienkohorte und die geringe Teilnehmerzahl begrenzt ist.

Zhu et al. verwendeten ein Präparat mit dem Namen SHD in einer Dosierung von 200 ml. Es wird nicht genauer erwähnt, welche Zusammensetzung das Präparat hat, daher können Wirkungen von Curcumin nicht abgeleitet werden.

Die bei **Feize et al.** verwendete Salbe ist ebenfalls aus mehreren Komponenten zusammengesetzt und somit sind auch ihre Ergebnisse nicht mit anderen Studienergebnissen vergleichbar.

Auch **Van Die et al.** und **Thomas et al.** verwendeten ein Kombinationspräparat und konnten somit keinen isolierten Effekt von Curcumin herausstellen. Beide verwenden zusätzlich zu Curcumin Komponenten wie Brokkolisprossen-Extrakt und Grüntee-Extrakt. Zusätzlich war bei **Van Die et al.** Resveratrol und bei **Thomas et al.** Granatapfel enthalten. **Thomas et al.** konnten einen kurzfristigen, positiven, signifikanten Effekt auf den PSA-Wert feststellen, während **Van Die et al.** keine signifikanten Effekte zeigen konnten. Eine Rolle hierbei könnte die Randomisierung im Verhältnis 2:1 in der Studie von **Thomas et al.** und die damit verbundene größere Teilnehmerzahl im Interventionsarm spielen.

5.6. Messinstrumente

Im Folgenden sollen Studien verglichen werden, die den Einsatz von Curcumin bei einer Krebserkrankung des gleichen Organs untersuchten. Zunächst werden die Studien zu Krebserkrankungen im Kopf-/ Halsbereich betrachtet.

Neetha et al. untersuchten die Biomarker Ki67, Cyclin D1 und p53 und führten Baseline- und 12-Wochen-Biopsien durch. Sie konnten eine Herabregulierung der Biomarker nach dreimonatiger Therapie feststellen.

Basak et al. schrieben ein EKG vor Behandlung und 24 Stunden nach der Behandlung. Es wurden Serumuntersuchungen durchgeführt und die Serumkonzentrationen von Curcumin sowie die Konzentrationen von IL-1 β -, IL-6- und IL-8 in der Speichelüberstandsflüssigkeit gemessen.

Palatty et al. führten eine Beurteilung der Radiodermatitis anhand der RTOG-Richtlinien (Grad 1-4) durch.

Drei Studien untersuchten Studienteilnehmer mit Darmkrebs.

In der Studie von **Howells et al.** wurden Curcuminoid-Konzentrationen und CXCL1 im Plasma, die allgemeine Lebensqualität und das OS (overall survival) gemessen. Die dabei verwendeten Messmethoden waren LC-Elektrospray-Ionisations-MS/MS-Assay (Curcumin), ELISA (CXCL1) und ein Quality of life-Fragebogen.

He et al. maßen in ihrer Studie die Expression von p53, Bax und Bcl-2, das Körpergewicht sowie den Serumspiegel von TNF- α . Dafür führten sie Biopsien per Koloskopie und Blutuntersuchungen durch.

Bei **Cruz-Correra et al.** wurde die Anzahl und Größe der Polypen des unteren Gastrointestinaltraktes alle 4 Monate über ein Jahr mit Hilfe von flexibler Video-Sigmoidoskopie untersucht.

In den Studien von **Saadipoor et al.**, **Choi et al.** und **Thomas et al.** wurden Patienten mit Prostatakrebs untersucht.

Saadipoor et al. führten Blutuntersuchungen vor, während und nach der Behandlung durch, um den Grad der strahleninduzierten Proktitis, Zystitis, sowie das Ansprechen des Tumors zu untersuchen.

Choi et al. führten monatliche Blutuntersuchungen durch, um den Testosteron- und PSA-Spiegel zu messen. Zu Beginn der Studie und nach 6 Monaten wurde der HRQOL-Fragebogen von den Studienteilnehmern ausgefüllt.

Auch **Thomas et al.** führten Blutuntersuchungen zur Messung des PSA-Wertes durch.

Beide Studien zeigten signifikante Ergebnisse in der Senkung der PSA-Progressionsrate. Jedoch wurde bei Thomas et al. ein Kombinationspräparat aus mehreren Stoffen eingesetzt und die Wirkung ist somit nicht allein auf die Curcumin-Einnahme zurückzuführen. Bei **Choi et al.** hingegen ist die Studienqualität zu bemängeln und das Bias-Risiko ist unklar. Somit sind die Ergebnisse wenig aussagekräftig.

Bei **Saghatelyan et al.**, **Zhu et al.** und **Ryan et al.** wurden Brustkrebspatienten mit Curcumin behandelt.

Saghatelyan et al. verglichen die objektive Ansprechrate ORR, das progressionsfreie Überleben (PFS), die Zeit bis zur Tumorprogression (TTP), die Zeit bis zum Versagen der Tumorbehandlung (TTTF), sowie die Sicherheit und Lebensqualität der Patienten.

Zhu et al. maßen die Menge der Drainageflüssigkeit in der perioperativen Phase über 7 Tage. In der Studie von **Ryan et al.** wurde der Schweregrad der Strahlendermatitis bei Brustkrebspatientinnen nach dem Radiation Dermatitis Severity (RDS) Score gemessen.

Bei **Hidayat et al.** wurden Gebärmutterhalspatientinnen mit Curcumin behandelt. Es wurden Blutuntersuchungen durchgeführt und der Survivin-Wert, ein Apoptoseinhibitor, ermittelt um Aussagen über die Wirkung auf den Tumor treffen zu können.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in den Studien jeweils sehr unterschiedliche primäre Endpunkte vorlagen und die Daten mit verschiedenen Messinstrumenten erhoben und ausgewertet wurden. Somit ist hier kein Vergleich möglich.

5.7. Randomisierung und Verblindung

Die Randomisierung beschreibt die zufällige Zuteilung der Studienteilnehmer zu den verschiedenen Studiengruppen und sichert so deren Strukturgleichheit.⁶⁷

Die Verblindung von Studienteilnehmern und -personal ist ebenfalls ein wichtiges Instrument in klinischen Studien, um valide Ergebnisse zu erhalten. Zudem kann durch die Durchführung der Verblindung das Bias-Potential der Studie möglichst niedrig gehalten werden. Bei einer einfach verblindeten Studie wissen entweder die Studienteilnehmer oder das Studienpersonal

nicht, welche Patienten der Interventionsgruppe oder der Placebogruppe zugeteilt wurden. Von einer doppelblinden Studie spricht man, wenn Studienpersonal und Studienteilnehmer hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet wurden.⁶⁸

Wird im Anschluss an die Studie noch eine Befragung der Teilnehmer durchgeführt, und gefragt, ob sie vermuten in der Placebo- oder der Interventionsgruppe gewesen zu sein, kann die Effektivität der Verblindung noch besser kontrolliert werden.⁶⁹

Von den untersuchten Studien wurden 13 als doppelblind beschrieben. Darunter **Saghatelyan et al.**, **Neetha et al.**, **Basak et al.**, **Choi et al.**, **Cruz-Correra et al.**, **Zhu et al.**, **Van Die et al.**, **Feize et al.**, **Panahi et al.**, **Thomas et al.**, **Ryan et al.**, **Golombick et al.** und **He et al.**

Bei **Saghatelyan et al.** wurde der Randomisierungscode vor der Klinik und den teilnehmenden Prüfarzten geheim gehalten und erst nach Beendigung der Studie bekannt gegeben, sodass ein doppelblinded Studiendesign gewährleistet. Sie verblindeten die Studienteilnehmer durch gleiches Aussehen und gleichen Geruch der Studienmedikation und des Placebos.

Saadipoor et al. nutzten ein Internet-basiertes Blockdesign für die Randomisierung. Die Verblindung geschah durch identisches Aussehen des Placebos und der Studienmedikation.

Choi et al. verwendeten ein permutiertes Blockdesign für die Randomisierung. Bei **Cruz-Correra et al.** gibt es keine Angaben zur Art der Randomisierung. **Choi et al.** und **Cruz-Correra et al.** verblindeten die Studienteilnehmer durch exakt gleiches Aussehen der Studienmedikation. Zur Verblindung des Studienpersonals werden in beiden Studien keine weiteren Angaben gemacht.

In der Studie von **Zhu et al.** wurde die Gruppenzuteilung durch ein Internet-basiertes Programm durchgeführt, das bei Bedarf eine Entblindung für die Patientensicherheit ermöglicht. Studienteilnehmer und Studienpersonal wurden gegenüber der Gruppenzuweisung verblindet. Jedoch war der Geschmack der beiden Flüssigkeiten unterschiedlich, was eine Entblindung wahrscheinlich macht.

Van Die et al. verwendeten eine Block-Randomisierung. Dabei werden die Patienten vor Studienbeginn in Blöcke aufgeteilt, in denen das Verhältnis verschiedener Merkmale der Patienten gleich ist. Ein nicht verblindeter Apotheker führte die Gruppenzuteilung durch. Es wurde nach Abschluss der Studie eine Einschätzung der Teilnehmer zu ihrer Gruppenzuteilung erfragt, um die Effektivität der Verblindung zu überprüfen. Dabei lagen ca. 50 - 60 % der Befragten mit ihrer Einschätzung richtig. Weitere Angaben zur Verblindung fehlen.

Bei **Feize et al.** wurde ebenfalls eine Block-Randomisierung durchgeführt. Salbe und Placebo wurden in identischen Flaschen verpackt und durch Etiketten mit verschiedenen,

computergenerierten Codes, die den Interventionsarm oder den Placeboarm repräsentierten, versehen.

Bei **Thomas et al.** wurde im Verhältnis 2 : 1 randomisiert, es befand sich also die doppelte Anzahl an Patienten in der Interventionsgruppe. Es wurden extern erstellte, undurchsichtige Umschläge genutzt, um die Studienteilnehmer in die Nahrungsergänzungsgruppe oder die Placebogruppe einzuteilen. Es wurden keine weiteren Angaben über die Durchführung der Verblindung gemacht.

In der Studie von **Ryan et al.** wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip der Curcumin- oder der Placebogruppe im Verhältnis 1:1 mit Hilfe eines Blockdesigns zugeteilt. Auch hier wurde eine anschließende Umfrage aller Patienten durchgeführt und gefragt, welches Studienmedikament sie während der klinischen Studie Ihrer Meinung nach eingenommen hätten, um so den Erfolg der Verblindung zu kontrollieren. Dabei lagen zwischen 12 und 35 % der Patienten mit ihrer Einschätzung richtig.

Die Randomisierung und Verblindung in der Studie von **He et al.** wird lediglich als „computergeneriert“ beschrieben. Es fehlen weitere Informationen über die Durchführung, um die Effektivität bewerten zu können.

5.8. Sicherheit und Nebenwirkungen

Bei der Kombination aus Curcumin und Grüntee-Extrakt (**Neetha et al.**) traten in allen drei Interventionsgruppen Nebenwirkungen wie Abdominalschmerz, Nausea, Insomnie, Diarrhö, Cephalgie, Obstipation, Flatulenz und Reflux auf. Dabei gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Bei **Saghatelyan et al.** wurde Curcumin in der Kombination mit Paclitaxel verabreicht. Die Häufigkeit und der Schweregrad der Nebenwirkungen waren in den Studiengruppen gleichmäßig verteilt und unterschieden sich nicht. Schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3-4) wurden bei 5 Patienten beobachtet. Die meisten von ihnen wurden als nicht behandlungsbedingt eingestuft. Insgesamt brachen 5 Patienten (2 in der Placebo- und 3 in der Curcumin-Gruppe) die Studienbehandlung aufgrund von Unerwünschten Ereignissen ab. Obwohl einige dieser Ereignisse behandlungsbedingt waren, gab es keine Hinweise auf einen Zusammenhang mit der Verabreichung von Curcumin oder seiner Kombination mit Paclitaxel. Müdigkeit wurde bei 8 % der Patienten festgestellt, wobei in der Placebogruppe mehr Patienten unter Müdigkeit litten als in der Curcumin-Gruppe (10 vs. 3), was darauf hindeutet, dass Curcumin die Müdigkeit bei mit Paclitaxel behandelten Patienten verringert haben könnte.

Bei **Belcaro et al.** traten keine Nebenwirkungen durch die Einnahme des Curcumin-Präparats Meriva[®] auf. Bei **Panahi et al.**, die ebenfalls Meriva[®] verabreichten, traten acht Fälle leichter

gastrointestinaler Nebenwirkungen in der Interventionsgruppe auf. Hier wurde ein Curcuminoid-Präparat mit einer Dosis von 180 mg/Tag eingenommen, somit liegt es nahe, dass die Nebenwirkungen nicht mit der Curcumineinnahme in Zusammenhang stehen, da bei **Belcaro et al.** eine höhere Dosis von 300 mg/d verabreicht wurde.

Bei **Howells et al.** wurde Curcumin in der Kombination mit einer FOLFOX-Chemotherapie verabreicht. Nebenwirkungen, die dabei laut Autorenaussage möglicherweise im Zusammenhang mit Curcumin stehen, waren gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö und Nausea, Müdigkeit und periphere Neuropathie (Schweregrad 1 oder 2) und thromboembolische Ereignisse (Schweregrad 3 oder 4). Jedoch handelt es sich bei diesen Beschwerden wahrscheinlich eher um Nebenwirkungen der Chemotherapie, sodass sich keine erkennbaren Nebenwirkungen aus der Curcumineinnahme ableiten lassen.

Bei **Choi et al.**, die 1440 mg Curcumin täglich verabreichten, gab es einen Fall von Inkontinenz in der Curcumin-Gruppe. Insgesamt traten jedoch mehr Nebenwirkungen in der Placebogruppe auf. In der Studie wird nicht erwähnt, aus welchem Inhaltsstoff die Placebokapseln hergestellt wurden.

Bei der Verabreichung von 3000 mg Curcumin täglich bei Darmkrebspatienten (**Cruz-Correra et al**) trat ein Fall von Pruritus Grad 1 in der Curcumin-Gruppe auf. Da dies auch ein typischer Therapie-Effekt ist, können hier keine Rückschlüsse auf die Curcumineinnahme gezogen werden.

Die Verabreichung von San Huang decoction (**Zhu et al.**) verursachte keine Nebenwirkungen.

Van Die et al. beschreiben milde Nebenwirkungen bei der Verabreichung von Curcumin 100 mg, Resveratol, Grüner Tee und Brokkolisprossenkonzentrat (8 g/d) bei Prostatakrebspatienten. Es traten Cephalgie, Pyrosis, Unruhe und Nykturie im Behandlungsarm auf sowie Flatulenz und Obstipation im Placeboarm. Die Placebokapseln enthielten pulverisierten Grünhafer. Das Beschwerdebild ist jedoch ebenfalls typisch für Patienten mit Prostatakrebs, sowie Begleiterscheinungen der Therapie, sodass hier kein Zusammenhang zu Curcumin hergestellt werden kann.

Feize et al. beschreiben in ihrer Studie an Patienten mit MPE Nebenwirkungen bei der Anwendung von curcuminhaltiger TCM-Kräutersalbe wie Allergien und Hautreizungen.

In der Studie von **Thomas et al.**, in der ein Kombinationspräparat, das 100 mg Curcumin enthielt, eingenommen wurde, traten in beiden Gruppen unerwünschte Ereignisse (Grad 1 und 2) auf, die vor allem den Gastrointestinaltrakt betrafen.

Die Studie von **Golombick et al.** wurde von zwei Patienten wegen des Auftretens von Diarrhö vorzeitig abgebrochen. Hier wurde die höchste Dosis von 4 g bzw. 8 g Curcumin eingenommen.

Ghalaut et al. berichten in der Imatinib-Gruppe von Gastritis bei 40 %, Hautpigmentierung bei 33 %, Arthralgie bei 20 % und Ödemen bei 13 % der Patienten. In der Imatinib-plus-Curcumin-Gruppe trat Gastritis bei 40 % und Hautpigmentierung bei 20 % der Patienten auf. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, was zu erwarten war, da diese Nebenwirkungen typische Begleiterscheinungen für eine Imatinib-Therapie sind.

Bei **He et al.** traten sowohl in der Placebo- als auch in der Interventionsgruppe Diarrhö auf.

Die Studien von **Basak et al.**, **Hidayat et al.** und **Saadipoor et al.** berichten nicht über Nebenwirkungen.

Die Schwierigkeit in der Bewertung dieses Abschnitts liegt bei der Fragestellung, ob es sich um Nebenwirkungen der Krebstherapie oder um Nebenwirkungen der verabreichten Intervention handelt, welche sich nicht immer klären lässt. Zudem erschwert die Verabreichung von Kombinationspräparaten die Vergleichbarkeit der in den Studien aufgetretenen Nebenwirkungen.

Auch die zu untersuchenden Parameter unterscheiden sich stark voneinander. Die Linderung von Nebenwirkungen der Radiotherapie oder Chemotherapie wurden zum einen untersucht, zum anderen war es Gegenstand der Untersuchung, ob die Einnahme von Curcumin selbst Nebenwirkungen verursacht.

Beide Aspekte sind aus der Sicht des Krebspatienten und -behandlers von Interesse.

Anhand der vorliegenden Studien sind keine Aussagen zu Nebenwirkungen einer Curcumineinnahme zu treffen. Die aufgetretenen Nebenwirkungen korrelieren stark mit denen der angewendeten Grundtherapie der jeweiligen Krebserkrankung und sind daher nicht der Curcumineinnahme zuzuschreiben.

5.9. Pilotstudien

Mahammedi et al. untersuchten die Wirksamkeit von Docetaxel in Verbindung mit Curcumin bei Prostatakrebspatienten. Es nahmen 26 Probanden an der Studie teil. Es wurden täglich 6000 mg Curcumin oral und 75 mg/ m² intravenös verabreicht. Zudem gab es eine Prämedikation mit 8 mg Dexamethason 12, 3 und 1 Stunde vor der Docetaxel-Infusion.

Die Ergebnisse der Studie zeigen bei 59 % der Patienten ein PSA-Ansprechen. Zudem stellten die Autoren eine schlechte Resorption von Curcumin fest.

Curcumin verursachte keine nachweislichen Nebenwirkungen in dieser Dosierung. Die aufgetretenen Nebenwirkungen wie Diarrhö, Nausea, Asthenie, muskuloskelettale Schmerzen und Neutropenie sind alle typische Nebenwirkungen der Therapie und sind nicht auf die Curcumineinnahme zurückzuführen.

Das Bias-Potential der Studie ist hoch, da keine Randomisierung und Verblindung durchgeführt wurde.

Patil et al. untersuchten in ihrer Pilotstudie die Wirksamkeit einer curcuminhaltigen Mundspüllösung bei strahleninduzierter oraler Mukositis. An der Studie nahmen 20 Probanden teil. Dropouts werden nicht erwähnt. Die Interventionsdauer betrug 20 Tage. Die eingesetzte Mundspülung enthielt 0,004 % Curcumin und wurde in 1 : 5 Verdünnung dreimal täglich für eine Minute angewendet. Die Kontrollgruppe spülte täglich dreimal mit Chlorhexidin-Mundwasser in 0,2 % Dosierung. Gemessen wurde der Ausgangsschmerzwert sowie atropische und erosive Veränderungen der Schleimhaut.

Die Studie kommt zu signifikanten Ergebnissen. Der Grad der oralen Mukositis war in der Curcumin-Gruppe anhand von NRS ($p < 0,001$), Erythem Grad ($p = 0,05$), Ulzeration-Grad ($p < 0,001$) nach OMAS-Score und WHO Mucositis Scale ($p = 0,003$) besser zu bewerten als in der Kontrollgruppe.

Das Bias-Potential der Studie ist unklar, da viele Informationen fehlen. Eine Entblindung ist aufgrund von geschmacklichen Unterschieden der eingesetzten Mundspülungen wahrscheinlich. Die Studie zeigt vielversprechende Ergebnisse, die anhand von weiterführenden Studien validiert werden sollten.

Palatty et al. untersuchten in ihrer Studie die Wirksamkeit einer kurkuma- und sandelholzölhaltigen Salbe auf die Radiodermatitis bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Halsbereich.

An der Studie nahmen 53 Patienten teil. Es gab 3 begründete Dropouts.

Die Interventionsgruppe verwendete täglich 2 g VTC. Die Kontrollgruppe verwendete 2 ml Johnson's Baby oil.

Die Studie kommt zu signifikanten Ergebnissen. Die Interventionsgruppe wies ein verzögertes Auftreten und ein geringeres Ausmaß der Strahlendermatitis zu allen Messzeitpunkten auf ($p = 0,015$ bis $0,001$).

Nebenwirkungen werden nicht erwähnt.

Das Bias-Potential der Studie ist unklar. Da die Studie einfach verblindet durchgeführt wurde, hatten die Studienteilnehmer Kenntnis von der Gruppenzuteilung. Die beurteilenden Ärzte waren jedoch hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet.

Es fehlen einige Angaben. Die genauen Inhaltsstoffe der VCT (Wasser, Stearinsäure, Kurkuma, Sorbitol, Methylparaben, Propylparaben, Natriumhydroxid, Sandelholzöl)⁷⁰ werden von den Autoren nicht angegeben. Da diese verschiedene wirksame Stoffe besitzt, ist es unklar, welche Wirkung genau auf Kurkuma zurückzuführen ist.

Irving et al. untersuchten den Gehalt an Curcuminoiden in der kolorektalen Schleimhaut von Patienten nach einer chirurgischen Resektion oder kolorektalen Endoskopie. Es nahmen 28 Patienten an der Studie teil. Es gab 4 begründete Dropouts.

Die Probanden nahmen täglich 2,35 g Curcumin-C3-Komplex in Kapselform zu sich. Untersucht wurde der Curcumingehalt im Plasma, Urin und in der Dickdarmschleimhaut.

Die Ergebnisse der Studie zeigen keine systemische Curcumin-Akkumulation. Somit schlussfolgern die Autoren, dass dies ein Beleg für die Sicherheit von Curcumin darstellt.

Das Bias-Potential der Studie ist unklar. Es wurde keine Randomisierung und Verblindung durchgeführt. Es fehlen viele Informationen. Zudem fällt auf das zwei Probanden vorzeitig aus der Studie ausschieden, aufgrund von starken Nebenwirkungen. Es fehlen somit auswertbare Ergebnisse bei der Endpunkterhebung. Die Autoren erwähnen als Schwachpunkte ihrer Studie zudem die kurze Studiendauer und das Fehlen eines Kontrollarms.

5.10. Fazit

Krebs ist nach wie vor eine der häufigsten Todesursachen.⁷¹ Die derzeitigen Chemotherapeutika zielen auf einen bestimmten Weg ab, einen Tumor zu bekämpfen, was sein Wiederauftreten oft nicht verhindert. Eine wiederholte Behandlung mit gleichen Wirkstoffen kann zu Erkrankungen führen, die gegen Chemotherapien resistent sind. Daher ist es von entscheidender Bedeutung alternative Wirkstoffe zu identifizieren, die wachstumshemmende und apoptoseinduzierende Eigenschaften auf menschliche Krebszellen haben und die auf mehrere zelluläre Signalwege abzielen, ohne zu Toxizitätsproblemen in normalen Zellen zu führen.⁷²

Curcumin ist eine diphenolische Verbindung aus Kurkuma und seine Eigenschaften werden seit vielen Jahren an Zellen *in vitro* und *in vivo* untersucht.

Es hat sich als Modulator intrazellulärer Signalwege erwiesen, die das Wachstum, die Entzündung, die Invasion, die Apoptose und den Zelltod von Krebszellen steuern, was sein krebsbekämpfendes Potenzial offenbart.⁷²

In-vitro-Studien haben ergeben, dass Curcumin bei der Behandlung von Entzündungen während und nach einer Strahlen- oder Chemotherapie helfen kann. Curcumin wirkt dabei auf verschiedene Entzündungsmediatoren, dämpft dadurch die Freisetzung proinflammatorischer und profibrotischer Zytokine und unterdrückt die chronische Produktion freier Radikale, was schließlich zu einer Verbesserung der Gewebetoxizität führt.⁷³

Zahlreiche experimentelle Untersuchungen und Tierversuche, sowie Untersuchungen an Menschen zeigten jedoch eine geringe Bioverfügbarkeit von Curcumin, was eines der Hauptprobleme bei der Verabreichung von Curcumin darstellt. Trotz verschiedener

Verabreichungsformen sowie unterschiedlichen Dosierungen ist die Verfügbarkeit im systemischen Kreislauf nur eingeschränkt gegeben und somit der gewünschte Wirkstoff am Wirkort nicht verfügbar.

Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass sich die Bioverfügbarkeit von Curcumin in Gegenwart von Piperin effizient verbessern lässt.^{74,75} Viele Nahrungsergänzungsmittel enthalten bis zu 20 mg Piperin. Laut BfR sollten Erwachsene jedoch nicht mehr als 2 mg isoliertes Piperin pro Tag durch Nahrungsergänzungsmittel zu sich nehmen, denn durch die übermäßige Einnahme von Piperin kann es zu erheblichen Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten verschiedener Wirkstoffklassen, unter anderem Krebstherapeutika, z.B. Tamoxifen, kommen.^{76 77}

5.10.1. Wirksamkeit

Die Studien, die das niedrigste Bias-Potential aufweisen, können zum Teil zwar signifikante Ergebnisse vorweisen, es handelt sich bei den eingesetzten Präparaten jedoch um Mischpräparate oder Kombinationen aus mehreren Stoffen. Daher lässt sich nicht abschließend sagen, ob und welche Wirksamkeit Curcumin aufweist.

5.10.2. Sicherheit und Unbedenklichkeit

Es fällt auf, dass die Nebenwirkungen von Curcuminpräparaten meist gastrointestinaler Natur sind. Von Diarrhö, Gastritis, sowie Flatulenz oder Obstipation wurde berichtet. Jedoch traten diese Nebenwirkungen in manchen Studien sowohl im Interventionsarm als auch im Placeboarm auf, was dafür spricht, dass sie nicht im Zusammenhang mit dem Curcuminpräparat stehen.

In mehreren Studien werden Nebenwirkungen erwähnt, die jedoch typisch sind für die angewandte Krebstherapie und daher nicht der Einnahme von Curcumin zuzuschreiben sind.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Verabreichung von Curcuminpräparaten insofern als sicher eingestuft werden kann, da keine schweren Nebenwirkungen beschrieben wurden. Es wurde jedoch wenig über die Wechselwirkungen von Curcumin mit anderen Medikamenten dargelegt, da dies oft nicht Gegenstand der Untersuchung war.

5.10.3. Gesamteindruck

Beide in dieser Arbeit angewandten Bewertungsverfahren (Bias nach Cochrane und CONSORT-Checklist) kommen zu dem Schluss, dass es an qualitativ hochwertigen Studien mangelt, um eine abschließende Aussage über die Wirksamkeit von Curcumin bei Krebserkrankungen zu treffen.

Die Sicherheit von Curcumin wurde in den ausgewerteten Studien in Kombination mit Paclitaxel (Saghatelian et al.), Imatinib (Ghalaut et al.), einer FOLFOX-Chemotherapie (Howells et al.) oder anderen Stoffen wie Polyphenolen, grünem Tee Extrakt, Granatapfel und Brokkoli untersucht. Es traten keine erheblichen unerwünschten Ereignisse auf, daher lassen sich bislang keine schwerwiegenden Komplikationen von der Einnahme von Curcumin ableiten. Dabei bleibt offen, was „schwerwiegend“ genau bedeutet. Ein Patient, der unter einer Krebserkrankung leidet oder die Nebenwirkungen einer Chemotherapie erträgt, fühlt sich eventuell in seiner Lebensqualität bedeutend stärker eingeschränkt, wenn er zusätzlich Diarrhö oder andere gastrointestinale Beschwerden, verursacht durch eine ergänzende Curcumineinnahme, ertragen muss.

Zudem bleibt die Unsicherheit in Bezug auf die Curcumin induzierte Veränderung der Bioverfügbarkeit anderer, parallel eingenommener Medikation. Um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten und die Wirksamkeit der Krebsbehandlung nicht zu gefährden, ist die Einnahme von Curcumin dringend mit dem behandelnden Arzt abzustimmen und sollte nicht eigenmächtig von den Patienten durchgeführt werden.

Meiner Meinung nach ist die zur Zeit zu beobachtende, vermehrte Einnahme von Kurkumapräparaten als Nahrungsergänzung nicht wissenschaftlich gerechtfertigt. Die aktuelle Studienlage zum Thema Kurkuma in der Krebstherapie ist ausbaufähig und weiterführende Studien sind dringend notwendig. Diese sollten unter einheitlichen Rahmenbedingungen durchgeführt werden, damit ihre Ergebnisse aussagekräftig und vergleichbar sind und sich aus ihnen weitere Erkenntnisse zur Sicherheit und Unbedenklichkeit der Einnahme von Kurkumapräparaten ableiten lassen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Chrubasik-Hausmann S. Krebstherapie mit Kurkuma. *DZO* 2017; **49**: 109–16.
- 2 Oberbeil K. Kurkuma: Die heilende Kraft der Zauberknolle. Heyne Verlag, 2012.
- 3 Kern C. Kurkuma - Gelbwurz. 2014. <https://arzneipflanzenlexikon.info/kurkuma.php> (accessed 27. Oktober 2021).
- 4 Nieber K. Curcuma longa. *Zeitschrift für Komplementärmedizin* 2015; **07**: 42–3.
- 5 Rehberg C. Die krebshemmende Wirkung des Curcumins. Zentrum der Gesundheit. 2021. <https://www.zentrum-der-gesundheit.de/artikel/kurkuma/curcumin-krebshemmende-wirkung-ia> (accessed 8. März 2021).
- 6 Siewek F. Exotische Gewürze: Herkunft Verwendung Inhaltsstoffe. Springer-Verlag, 2013.
- 7 Nair KP. Turmeric (*Curcuma longa* L.) and Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) - World's Invaluable Medicinal Spices. 2019. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-29189-1> (accessed 27. Oktober 2021).
- 8 Quideau S, Deffieux D, Douat-Casassus C, Pouységu L. Pflanzliche Polyphenole: chemische Eigenschaften, biologische Aktivität und Synthese. *Angewandte Chemie* 2011; **123**: 610–46.
- 9 Esatbeyoglu T, Huebbe P, Ernst IMA, Chin D, Wagner AE, Rimbach G. Curcumin – vom Molekül zur biologischen Wirkung. *Angewandte Chemie* 2012; **124**: 5402–27.
- 10 Ramirez-Ahumada M del C, Timmermann BN, Gang DR. Biosynthesis of curcuminoids and gingerols in turmeric (*Curcuma longa*) and ginger (*Zingiber officinale*): Identification of curcuminoid synthase and hydroxycinnamoyl-CoA thioesterases. *Phytochemistry* 2006; **67**: 2017–29.
- 11 Katsuyama Y, Kita T, Funa N, Horinouchi S. Curcuminoid Biosynthesis by Two Type III Polyketide Synthases in the Herb *Curcuma longa*. *Journal of Biological Chemistry* 2009; **284**: 11160–70.
- 12 Jacob LM. Zellregulatoren gegen Krebs: Granatapfel, Curcuma, Brokkoli. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2017; **49**: 162–73.
- 13 Pichu S, Krishnamoorthy S, Shishkov A, Zhang B, McCue P, Ponnappa BC. Knockdown of Ki-67 by dicer-substrate small interfering RNA sensitizes bladder cancer cells to curcumin-induced tumor inhibition. *PLoS One* 2012; **7**: e48567.
- 14 Choudhuri T, Pal S, Das T, Sa G. Curcumin selectively induces apoptosis in deregulated cyclin D1-expressed cells at G2 phase of cell cycle in a p53-dependent manner. *J Biol Chem* 2005; **280**: 20059–68.
- 15 Nagahama K, Utsumi T, Kumano T, Maekawa S, Oyama N, Kawakami J. Discovery of a new function of curcumin which enhances its anticancer therapeutic potency. *Sci Rep* 2016; **6**: 30962.
- 16 Duarte VM, Han E, Veena MS, *et al.* Curcumin enhances the effect of cisplatin in suppression of head and neck squamous cell carcinoma via inhibition of IKK β protein of the NF κ B pathway. *Mol Cancer Ther* 2010; **9**: 2665–75.

- 17 Händel H. BVL - Fachmeldungen - Einstufung von Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit. 2020.
https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Fachmeldungen/01_lebensmittel/2020/2020_12_21_Curcumin.html (accessed 8. März 2021).
- 18 Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Mol Pharmaceutics* 2007; **4**: 807–18.
- 19 Aigner KR, Stephens FO, Allen-Mersh T, *et al.* Krebstherapie. In: Aigner KR, Stephens FO, eds. *Onkologie Basiswissen*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2016: 77–105.
- 20 Schwenzer N, Bacher M, editors. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*, 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2011.
- 21 Krebsinformationsdienst, Ernst Dr rer. nat. A. Hintergrund: Strahlentherapie und Nuklearmedizin – Techniken und Anwendungsbeispiele. 2018.
<https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/strahlentherapie-nuklearmedizin/lexikon-techniken.php> (accessed 23. Januar 2022).
- 22 Aigner KR, Stephens FO, Allen-Mersh T, *et al.* Krebstherapie. In: Aigner KR, Stephens FO, eds. *Onkologie Basiswissen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016: 77–105.
- 23 Little M. Krebstherapie mit Antikörpern. In: Little M, ed. *Antikörper in der Krebsbekämpfung: Grundlagen, Prinzipien und Anwendungsmöglichkeiten*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2015: 29–40.
- 24 Krebsinformationsdienst, Weg-Remers Dr med. S. Immuntherapie gegen Krebs: Impfungen, Antikörper, neue Wirkstoffe. 2021.
<https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/immuntherapie/impfen-gegen-krebs.php> (accessed 23. Dezember 2021).
- 25 Viell B. Funktionelle Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel Wissenschaftliche Gesichtspunkte. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2001; **44**: 193–204.
- 26 Kautz H. Arzneimittel. Bundesgesundheitsministerium. 2021.
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/arzneimittelversorgung/arzneimittel.html> (accessed 4. August 2021).
- 27 Havlat O. Umfrage: Das halten Verbraucher von Nahrungsergänzungsmitteln. Klartext Nahrungsergänzung. 2021; veröffentlicht online August 10. <https://www.klartext-nahrungsergaenzung.de/wissen/lebensmittel/nahrungsergaenzungsmittel/umfrage-das-halten-verbraucher-von-nahrungsergaenzungsmitteln-1905> (accessed 27. März 2020).
- 28 Stoll G. Nahrungsergänzungsmittel in der Onkologie. *EHK* 2006; **55**: 555–9.
- 29 Kassenärztliche Bundesvereinigung KBV. Mehr Sicherheit bei der Arzneimitteltherapie. 2020; veröffentlicht online Januar 1.
https://www.kbv.de/media/sp/PraxisWissen_Mehr_Sicherheit_bei_der_Arzneimitteltherapie.pdf.
- 30 Gailberger F. Risiken und Nebenwirkungen von Medikamenten senken. 2020.
<https://www.vfa.de/de/patienten/arzneimittelsicherheit/sichere-behandlung-mit-medikamenten.html>

(accessed 31. Oktober 2021).

31 Arzneimittelsicherheit. <https://www.vfa.de/de/patienten/arzneimittelsicherheit> (accessed 31. Oktober 2021).

32 GmbH A-MDA. Cytochrome P450: Enzymfamilie mit zentraler Bedeutung. Pharmazeutische Zeitung online. 2012. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-072012/enzymfamilie-mit-zentraler-bedeutung/> (accessed 31. Oktober 2020).

33 Vögtli DrA. PharmaWiki - Cytochrome P450 (CYP). 2019. <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=CYP> (accessed 31. Oktober 2020).

34 Zagermann-Muncke P. Arzneimittelinteraktionen: Update zu Grapefruit. Pharmazeutische Zeitung online. 2013. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-052013/update-zu-grapefruit/> (accessed 31. Oktober 2021).

35 Petri H. Arzneimitteltherapiesicherheit: Das Interaktionspotenzial konventioneller Zytostatika. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2017; veröffentlicht online Dezember 1. DOI:10.3238/PersOnko/2017.12.01.04.

36 Adiwidjaja J, Boddy AV, McLachlan AJ. Physiologically-Based Pharmacokinetic Predictions of the Effect of Curcumin on Metabolism of Imatinib and Bosutinib: In Vitro and In Vivo Disconnect. *Pharm Res* 2020; **37**: 128.

37 Hsieh Y-W, Huang C-Y, Yang S-Y, *et al.* Oral intake of curcumin markedly activated CYP 3A4: in vivo and ex-vivo studies. *Sci Rep* 2014; **4**. DOI:10.1038/srep06587.

38 Reimann DrC. Kurkuma: Wie hilft es unserer Gesundheit? 2020. <https://www.aok.de/pk/magazin/ernaehrung/lebensmittel/kurkuma-wie-hilft-es-unserer-gesundheit/> (accessed 18. Dezember 2021).

39 FDA. GRAS-Notice-GRN-822-curcumin. 2018. <https://www.fda.gov/media/132575/download>.

40 Budinger V. Curcumin besser als Cortison? DAZ.online. 2016. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/11/22/curcumin-besser-als-cortison> (accessed 27. Oktober 2021).

41 Hübner ProfDrJ. Nahrungsergänzungsmittel bei der Krebstherapie: Sinnvolle Ergänzung oder unterschätzte Gefahr? 2020. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/bewusst-leben/nahrungsergaenzung-in-der-krebstherapie.html> (accessed 1. November 2021).

42 Schmucker C, Rücker G, Much-Borowski C, Kopp I, Meerpohl J. Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung. 2016.

43 Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *The Lancet* 2001; **357**: 1191–4.

44 Hidayat YM, Wagey F, Suardi D, Susanto H, Laihad BJ, Tobing MDL. Analysis of Curcumin as a Radiosensitizer in Cancer Therapy with Serum Survivin Examination: Randomised Control Trial. *Asian Pac J Cancer Prev* 2021; **22**: 139–43.

- 45 Basak SK, Bera A, Yoon AJ, *et al.* A randomized, phase 1, placebo-controlled trial of APG-157 in oral cancer demonstrates systemic absorption and an inhibitory effect on cytokines and tumor-associated microbes. *Cancer* 2020; **126**: 1668–82.
- 46 Neetha MC, Panchaksharappa MG, Pattabhiramasasthy 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. *J Contemp Dent Pract* 2020; **21**: 521–31.
- 47 Saghatelian T, Tananyan A, Janoyan N, *et al.* Efficacy and safety of curcumin in combination with paclitaxel in patients with advanced, metastatic breast cancer: A comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine* 2020; **70**: 153218.
- 48 Howells LM, Iwuji COO, Irving GRB, *et al.* Curcumin Combined with FOLFOX Chemotherapy Is Safe and Tolerable in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in a Randomized Phase IIa Trial. *J Nutr* 2019; **149**: 1133–9.
- 49 Saadipoor A, Razzaghdoust A, Simforoosh N, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial of nanocurcumin in prostate cancer patients undergoing radiotherapy. *Phytotherapy Research* 2019; **33**: 370–8.
- 50 Choi YH, Han DH, Kim S, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the role of curcumin in prostate cancer patients with intermittent androgen deprivation. *The Prostate* 2019; **79**: 614–21.
- 51 Cruz-Correa M, Hyland LM, Marrero JH, *et al.* Efficacy and Safety of Curcumin in Treatment of Intestinal Adenomas in Patients with Familial Adenomatous Polyposis. *Gastroenterology* 2018; **155**: 668–73.
- 52 Zhu ZY, Xue JX, Yu LX, *et al.* Reducing postsurgical exudate in breast cancer patients by using San Huang decoction to ameliorate inflammatory status: a prospective clinical trial. *Curr Oncol* 2018; **25**: e507–15.
- 53 Van Die MD, Williams SG, Emery J, *et al.* A placebo-controlled double-blinded randomized pilot study of combination phytotherapy in biochemically recurrent prostate cancer. *Prostate* 2017; **77**: 765–75.
- 54 Feize W, Meng L, Yanni L, *et al.* A Randomized Controlled Study to Observe the Efficacy of External Treatment With a Traditional Chinese Medicine Herbal Ointment on Malignant Plural Effusion: Outcome Report and Design Review. *Integr Cancer Ther* 2017; **16**: 473–8.
- 55 Belcaro G, Hosoi M, Pellegrini L, *et al.* A Controlled Study of a Lecithinized Delivery System of Curcumin (Meriva®) to Alleviate the Adverse Effects of Cancer Treatment. *Phytotherapy Research* 2014; **28**: 444–50.
- 56 Panahi Y, Saadat A, Beiraghdar F, Sahebkar A. Adjuvant Therapy with Bioavailability-Boosted Curcuminoids Suppresses Systemic Inflammation and Improves Quality of Life in Patients with Solid Tumors: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Phytotherapy Research* 2014; **28**:

1461–7.

- 57 Thomas R, Williams M, Sharma H, Chaudry A, Bellamy P. A double-blind, placebo-controlled randomised trial evaluating the effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA progression in men with prostate cancer—the UK NCRN Pomi-T study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014; **17**: 180–6.
- 58 Ryan JL, Heckler CE, Ling M, *et al.* Curcumin for Radiation Dermatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Thirty Breast Cancer Patients. *Radiat Res* 2013; **180**: 34–43.
- 59 Golombick T, Diamond TH, Manoharan A, Ramakrishna R. 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**: 455–60.
- 60 Ghalaut VS. Effect of imatinib therapy with and without turmeric powder on nitric oxide levels in chronic myeloid leukemia. 2011.
https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155211416530?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (accessed 8. Dezember 2020).
- 61 He Z-Y, Shi C-B, Wen H, Li F-L, Wang B-L, Wang J. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin. *Cancer Invest* 2011; **29**: 208–13.
- 62 Mahammedi H, Planchat E, Pouget M, *et al.* The New Combination Docetaxel, Prednisone and Curcumin in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer: A Pilot Phase II Study. *OCL* 2016; **90**: 69–78.
- 63 Patil K. Use of Curcumin Mouthrinse in Radio-Chemotherapy Induced Oral Mucositis Patients: A Pilot Study. *JCDR* 2015; veröffentlicht online Januar 1. DOI:10.7860/JCDR/2015/13034.6345.
- 64 Palatty PL, Azmidah A, Rao S, *et al.* Topical application of a sandal wood oil and turmeric based cream prevents radiodermatitis in head and neck cancer patients undergoing external beam radiotherapy: a pilot study. *Br J Radiol* 2014; **87**. DOI:10.1259/bjr.20130490.
- 65 Irving GRB, Howells LM, Sale S, *et al.* Prolonged biologically active colonic tissue levels of curcumin achieved after oral administration - a clinical pilot study including assessment of patient acceptability. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; **6**: 119–28.
- 66 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2012; **62**: 10–29.
- 67 Windeler J, Antes G, Behrens J, Donner-Banzhoff N, Lelgemann M. Randomisierte klinische Studien (RCTF). *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2008; **102**: 321–5.
- 68 Schyns M. Prüfpräparate und Verblindung von klinischen Studien. In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H, eds. *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2014: 633–8.

- 69 Schulz KF, Grimes DA. Reihe Epidemiologie 8: Verblindung in randomisierten Studien: Wie man verdeckt, wer was erhalten hat. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen - German Journal for Quality in Health Care* 2007; **101**: 630–7.
- 70 Vicco Turmeric Skin Cream ingredients (Explained). <https://incidecoder.com/products/vicco-turmeric-skin-cream> (accessed 23. Mai 2022).
- 71 Gröhe, Hermann. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_node.html (accessed 27. März 2020).
- 72 Yallapu MM, Jaggi M, Chauhan SC. Curcumin nanoformulations: a future nanomedicine for cancer. *Drug Discov Today* 2012; **17**: 71–80.
- 73 Farhood B, Mortezaee K, Goradel NH, *et al.* Curcumin as an anti-inflammatory agent: Implications to radiotherapy and chemotherapy. *Journal of Cellular Physiology* 2019; **234**: 5728–40.
- 74 Kakarala M, Brenner DE, Khorkaya H, *et al.* Targeting Breast Stem Cells with the Cancer Preventive Compounds Curcumin and Piperine. *Breast Cancer Res Treat* 2010; **122**: 777–85.
- 75 Pathak N, Khandelwal S. Comparative efficacy of piperine, curcumin and picroliv against Cd immunotoxicity in mice. *Biometals* 2008; **21**: 649–61.
- 76 Bundesinstitut Für Risikobewertung. Curcumin in Nahrungsergänzungsmitteln: Gesundheitlich akzeptable tägliche Aufnahmemenge kann überschritten werden: Stellungnahme Nr. 040/2021 des BfR vom 14. Dezember 2021. 2021; veröffentlicht online Dezember 14. DOI:10.17590/20211214-121912.
- 77 Bhardwaj RK, Glaeser H, Becquemont L, Klotz U, Gupta SK, Fromm MF. Piperine, a Major Constituent of Black Pepper, Inhibits Human P-glycoprotein and CYP3A4. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; **302**: 645–50.

7. Anhang

Im diesem Kapitel ist eine Übersicht aller Abbildungen und Tabellen dargestellt.

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kurkuma longa Blüte, Quelle: istockphoto.com	12
Abbildung 2: Kurkumarhizom/ -pulver, Quelle: istockphoto.com.....	12
Abbildung 3: Biosynthese von Curcumin (eigene Darstellung)	13
Abbildung 4: Flow-Chart der Literaturrecherche	23

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienübersichtstabelle	26
Tabelle 2: Studienübersicht Hidayat et al.....	32
Tabelle 3: Bias-Potential Hidayat et al.	33
Tabelle 4: Studienübersicht Basak et al.....	35
Tabelle 5: Bias-Potential Basak et al.....	36
Tabelle 6: Studienübersicht Neetha et al.	38
Tabelle 7: Bias-Potential Neetha et al.	39
Tabelle 8: Studienübersicht Saghatelyan et al.	42
Tabelle 9: Bias-Potential von Saghatelyan et al.....	43
Tabelle 10: Studienübersicht Howells et al.	46
Tabelle 11: Bias-Potential Howells et al.	47
Tabelle 12: Studienübersicht Saadipoor et al.....	49
Tabelle 13: Bias-Potential Saadipoor et al.	50
Tabelle 14: Studienübersicht Choi et al.....	52
Tabelle 15: Bias-Potential Choi et al.	53
Tabelle 16: Studienübersicht Cruz-Correra et al.	55
Tabelle 17: Bias-Potential Cruz-Correra et al.....	56
Tabelle 18: Studienübersicht Zhu et al.....	58
Tabelle 19: Bias-Potential Zhu et al.	59
Tabelle 20: Studienübersicht Van Die et al.	61
Tabelle 21: Bias-Potential Van Die et al.....	62
Tabelle 22: Studienübersicht Feize et al.	64
Tabelle 23: Bias-Potential Feize et al.....	65
Tabelle 24: Studienübersicht Belcaro et al.....	67
Tabelle 25: Bias-Potential Belcaro et al.	68
Tabelle 26: Studienübersicht Panahi et al.....	70
Tabelle 27: Bias-Potential Panahi et al.	71
Tabelle 28: Studienübersicht Thomas et al.....	73
Tabelle 29: Bias-Potential Thomas et al.....	74

Tabelle 30: Studienübersicht Ryan et al.....	76
Tabelle 31: Bias-Potential Ryan et al.	77
Tabelle 32: Studienübersicht Golombick et al.....	79
Tabelle 33: Bias-Potential Golombick et al.....	80
Tabelle 34: Studienübersicht Ghalaut et al.	82
Tabelle 35: Bias-Potential Ghalaut et al.....	83
Tabelle 36: Studienübersicht He et al.	85
Tabelle 37: Bias-Potential He et al.....	86
Tabelle 38: Studienübersicht Mahammedi et al.	88
Tabelle 39: Bias-Potential Mahammedi et al.....	89
Tabelle 40: Studienübersicht Patil et al.....	91
Tabelle 41: Bias-Potential Patil et al.....	92
Tabelle 42: Studienübersicht Palatty et al.....	94
Tabelle 43: Bias-Potential Palatty et al.....	95
Tabelle 44: Studienübersicht Irving et al.	97
Tabelle 45: Bias-Potential Irving et al.....	98
Tabelle 46: Übersichtstabelle Bias Bewertung nach Cochrane	100
Tabelle 47: Übersichtstabelle Bewertung nach Kriterien der CONSORT-Checklist.....	101