

## *Commissie van Advies voor Plantenbereidingen*

### **Advies van 24 oktober 2019 uitgebracht door de Commissie van Advies voor Plantenbereidingen over het gebruik van voedingssupplementen die curcuminoïden bevatten.**

De Commissie van Advies voor Plantenbereidingen werd door het DG Dier, Plant en Voeding van de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu verzocht zich uit te spreken over de veiligheid van het gebruik van voedingssupplementen die curcuminoïden bevatten.

Gelet op het koninklijk besluit van 29 augustus 1997 betreffende de fabricage van en de handel in voedingmiddelen die uit planten of uit plantenbereidingen samengesteld zijn of deze bevatten

Gelet op de EFSA opinie van 2010 betreffende de herevaluatie van curcumine als additief

Gelet op de EFSA verklaring van 2014 betreffende de verfijnde blootstellingsbepaling voor curcumine

Gelet op het herziene EMA rapport van 2018 betreffende *Curcuma longa*

Gelet op de neveneffecten genotificeerd in mei/juni 2019 door Italië

Gelet op de Verordening (EU) 2015/2283 van het Europees Parlement en de Raad van 25 november 2015 betreffende nieuwe voedingmiddelen, tot wijziging van Verordening (EU) nr. 1169/2011 van het Europees Parlement en de Raad en tot intrekking van Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad en Verordening (EG) nr. 1852/2001 van de Commissie

Gelet op de volgende gegevens:

- *Curcuma longa* L., *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. en *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe zijn vermeld op Lijst 3 van het KB van 29 augustus 1997, waarbij enkel het gebruik van de wortelstok is toegelaten en vermeldt als voorwaarde voor *Curcuma longa*: “De etikettering moet de volgende waarschuwing bevatten: Raadpleeg uw arts of apotheker bij gelijktijdig gebruik van anticoagulantia.”
- De gedroogde wortelstok van *Curcuma longa* kan 3 tot 15% curcuminoïden bevatten, waarvan de voornaamste component curcumine is (70-90%), naast demethoxycurcumine (15-20%) en bisdemethoxycurcumine (2-6%)<sup>1, 2</sup>
- Farmacokinetische studies tonen aan dat oraal toegediende curcumine zeer slecht wordt opgenomen en dat er slechts sporen in het bloed worden aangetroffen, terwijl het overgrote deel terug wordt uitgescheiden<sup>6</sup>
- De biobeschikbaarheid van curcumine kan op twee principiële verschillende manieren verhoogd worden:

- enerzijds door toevoegen van andere stoffen zoals piperine, quercetine, catechine (groene thee)<sup>1,3,4</sup> of door het wijzigen van de natuurlijke verhouding van de verschillende curcuminoides<sup>12</sup>
- anderzijds door de bereiding van curcumine in een specifieke vorm (o.a. nanodeeltjes, encapsulatie met polylactic-co-glycolzuur (PLGA), liposomale encapsulatie, encapsulatie met cyclodextrin). In de geraadpleegde literatuur worden 46 verschillende variaties op deze mogelijke bereidingstechnieken beschreven<sup>5</sup>
- Combinaties van deze twee manieren om de biobeschikbaarheid te verhogen (bijv. curcumine met piperine in nanovorm) worden ook vermeld<sup>5</sup>
- Oraal toegediende curcumine waaraan 1% piperine werd toegevoegd, verhoogt de biobeschikbaarheid van curcumine met een factor 20; voor de verschillende bereidingstechnieken worden factoren gaande van 2,35 tot 1350 vermeld<sup>5, 6, 13</sup>.
- Er werden geen kwantitatieve gegevens teruggevonden over het effect op de biobeschikbaarheid bij combinatie van verschillende manieren om de biobeschikbaarheid te verhogen
- Mogelijke interacties tussen gebruik van *C. longa* en medicijnen (NSAIDs, anticoagulantia, anti-hyperlipidemica en immunosuppressiva) werden gemeld, maar klinisch bewijs voor deze effecten ontbreekt<sup>2</sup> of wordt in sommige gevallen tegengesproken<sup>14</sup>; in een andere studie wordt voorzichtigheid aangeraden bij gelijktijdig gebruik van stoffen (medicijnen, kruiden) waarvan het metabolisme en de biobeschikbaarheid wordt geregeld door CYP3A4, CYP1A2 en/of CYP2C9 enzymen<sup>7</sup>
- Uit verschillende studies blijkt dat het gebruik van curcuma en curcuminoïdes invloed hebben op lever en gal; het gebruik van curcuma wordt niet aanbevolen bij obstructie van de galweg, cholangitis, leverziekte, galstenen en andere aandoeningen ter hoogte van de lever en de gal<sup>2</sup>
- Naar aanleiding van de RASFF notificatie<sup>9</sup> heeft de Italiaanse overheid op 26 juli 2019 een decreet gepubliceerd waardoor vanaf 1 januari 2020 voor voedingssupplementen op basis van *Curcuma longa* L., *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. en *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe het etiket moet melden dat
  - het product wordt afgeraden in geval van wijzigingen in de lever- of galfunctie of bij calculus van de galwegen
  - het advies van een arts moet worden gevraagd indien er andere medicijnen worden genomen.
- Curcuminoïdes worden doorgegeven via de moedermelk, met inductie van leverenzymen bij de nakomelingen als gevolg<sup>2</sup>
- De veiligheid van het gebruik van curcuma en curcuminoïdes werd niet aangetoond bij zwangere vrouwen, er zijn evenmin gegevens over veilig gebruik door kinderen onder de 18 jaar<sup>2</sup>
- Curcumine is een in de EU toegelaten voedseladditief (E100) met een maximaal toegelaten gebruik van 20 – 500 mg/kg in voedsel en tot 200 mg/l in drank<sup>2</sup>
- Volgens de EFSA verklaring van 2014 is de geschatte blootstelling aan curcumine t.g.v. het gebruik als additief en door natuurlijke bronnen, voor volwassenen gemiddeld 0.2 – 0.6 mg/kg bw dag; het 95 percentiel niveau wordt geschat tussen 0.4 – 1.5 mg/kg bw dag<sup>10</sup>

- JECFA legde in 2004 een ADI voor curcumine van 0–3 mg/kg bw vast, op basis van een NOEL waarde van 250-320 mg/kg bw afgeleid uit de reprotoxiciteitsstudie van Ganiger et al. Deze beslissing werd genomen omwille van de kleine afname in lichaamsgewicht van de F2 pups<sup>2,8</sup>
- In de wetenschappelijke opinie van 2010 ondersteunt EFSA een ADI van 3 mg/kg bw dag, gebaseerd op de NOEL van 250-320 mg/kg bw dag en een onzekerheidsfactor van 100<sup>11</sup>
- In de publicatie van de betrokken reprotoxiciteitsstudie concludeert de auteur dat de NOEL voor reprotoxiciteit van curcumine, toegediend in het dieet van 2 opeenvolgende generaties ratten equivalent is met 847/959 mg/kg bw per dag voor mannelijke ratten en 1043/1076 mg/kg bw per dag voor vrouwelijke ratten, voor F0 resp. F1<sup>8</sup>
- In 2018 kende de FDA een GRAS-status toe aan voedingssupplementen waarbij de inname aan curcumine tot 1g per dag mag bedragen voor een persoon van 60 kg<sup>2</sup>.
- De wortelstok van *Curcuma longa* L., *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. en *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe wordt niet beschouwd als novel in voeding (NOT NF) en valt dus buiten het toepassingsgebied van Verordening (EU) 2015/2283 betreffende nieuwe voedingsmiddelen
- Het kan niet worden uitgesloten dat de bereidingstechnieken toegepast om de biobeschikbaarheid te verhogen, binnen het toepassingsgebied van Verordening (EU) 2015/2283 betreffende nieuwe voedingsmiddelen vallen, in het bijzonder gelet op artikel 3.2.a (vii) en (viii) van deze verordening.

Concludeert de Commissie van Advies voor Plantenbereidingen dat voor voedingssupplementen die curcuminoïden bevatten:

- De inname aan curcuminoïden met natuurlijke (oorspronkelijke, van nature aanwezige) biobeschikbaarheid dient te worden beperkt tot 500 mg curcuminoïden per dag
- Voor zover zij niet onder het toepassingsgebied van Verordening 2015/2283 (nieuwe voedingsmiddelen) vallen:
  - Wanneer stoffen worden toegevoegd, de natuurlijke samenstelling aan curcuminoïden wordt gewijzigd of bereidingstechnieken worden gebruikt, met als doel de biobeschikbaarheid van curcuminoïden te verhogen dient te worden aangetoond dat de systemische waarden, bekomen als gevolg van de inname van deze curcuminoïden, de systemische waarden, bekomen als gevolg van de inname van 500 mg curcuminoïden met een natuurlijke biobeschikbaarheid, niet overschrijden
  - Het gecombineerd gebruik van toegevoegde stoffen, wijziging van de natuurlijke samenstelling van curcuminoïden en/of specifieke bereidingstechnieken om de biobeschikbaarheid te verhogen wordt afgeraden
- Naast de vermelding 'Raadpleeg uw arts of apotheker bij gelijktijdig gebruik van anticoagulantia' dient het etiket nog dient te vermelden: "Het advies van een arts dient te worden ingewonnen bij aandoeningen aan lever of gal of bij het gelijktijdig gebruik van medicijnen"
- Het etiket dient te vermelden "Niet te gebruiken door zwangere en zogende vrouwen en door kinderen jonger dan 18 jaar".

De Commissie van Advies voor Plantenbereidingen behoudt zich het recht voor om dit advies in het licht van nieuwe overwegingen opnieuw te onderzoeken.

## Referenties

1. J. Brent Friesen et al, "Selective depletion and enrichment of constituents in curcumin and other *Curcuma longa* preparations, J. Nat. Prod. 2019, 82, 621-630
2. "Final assessment report on *Curcuma longa* L. rhizome", EMA, 25 September 2018
3. Ginpreet Kaur et al, "Influence of piperine and quercetin on antidiabetic potential of curcumin", J. Complement Integr Med 2016
4. Vaishali M. Patil et al, "Quantum chemical and docking insights into bioavailability enhancement of curcumin by piperine in pepper", J. Phys Chem A. 2016, 120, 3643-3653
5. Sahdeo Prasad et al, "Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice", Cancer Res Treat. 2014, 46(1):2-18
6. Guido Shoba et al, "Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers", Planta Medica 64 (1998) 353 – 356
7. Suhaili Shamsi; "Curcumin, piperine and capsaicin: a comparative study of spice-mediated inhibition of human cytochrome P450 Isozyme activities", Drug Metab Dispos 45; 49-55, January 2017
8. S. Ganiger et al, "A two generation reproductive toxicity study with curcumin, turmeric yellow, in Wistar rats", Food and Chemical Toxicology 45 (2007) 64-69
9. Rapid Alert System for Food and Feed, notificatie 2019.1831 (vertrouwelijk)
10. EFSA Statement "Refined exposure assessment for curcumin (E 100)", EFSA Journal 2014;12(10):3876
11. EFSA Scientific Opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive, EFSA Journal 2010; 8(9):1679
12. Hatamipour, M. et al, "Demethoxycurcumin: a naturally occurring curcumin analogue with antitumor properties", J. Cell Physiol. 2018:233:9247-9260
13. Appelboom, T. et al, "A New Curcuma Extract (Flexofytol®) in Osteoarthritis: Results from a Belgian Real-Life Experience", The Open Rheumatology Journal, 2014, 8, 77-81
14. Fung & al, "A randomized, double-blind, placebo- controlled study on the antithrombotic effects of Curcuma longa, Angelica sinensis and Panax ginseng", Phytomedicine 32 (2017) 88–96