

Faktenblatt: Folsäure

September 2019

Methode/ Substanz

Folsäure findet sich hauptsächlich in folgenden Nahrungsmitteln: Getreideprodukten, Leber, Brokkoli, Kartoffeln, Spinat, Erbsen und Hefe. Folsäure spielt eine wichtige Rolle in der DNA- Synthese.

Ausschluss von Risiken

Eine Fall- Kontrollstudie (687406 Geburten, 799 Krebserkrankungen im Verlauf bei den Kindern) zeigte an Hand der Folsäureblutspiegel, dass die Einnahme von Folsäure während der Schwangerschaft nicht das Risiko für typische pädiatrische Tumoren erhöht (Mortensen 2016)¹.

Eine Fall- Kontrollstudie (429004 Frauen, 3781 Krebserkrankungen im Verlauf von 7 Jahren bei den Frauen) zeigte, dass die Einnahme von Folsäure während der Schwangerschaft nicht das Risiko für Tumoren (13 häufige Karzinomtypen) bei den Müttern erhöht (Mortensen 2015)².

Eine gepoolte Analyse aus 2 nationalen französischen populationsbasierten Fall-Kontroll-Studien aus den Jahren 2003-2004 und 2010-2011 mit 510 an einem Hirntumor erkrankten Kindern und 3.102 gesunden Kindern einer Kontrollgruppe zeigt keine Assoziation mit der Einnahme von Folsäure durch die Mutter während der Schwangerschaft. Allerdings hatten die Mütter nur in 5,3% der erkrankten und in 7,8% der gesunden Fälle der Kontrollgruppe Folsäure eingenommen (OR 0,8; 95% CI 0,5 bis 1,4) (Bailey 2017)³.

Eine Auswertung der Krankenakten von 2928 Schwangeren mit Folsäureeinnahme zur Reduktion des Risikos für ein Neuralrohrdefekt (5 mg oder 0,2 mg oder Placebo) in den 60er Jahren zeigte, dass die Einnahme von 5 mg Folsäure täglich während der

Schwangerschaft das Risiko der Mütter für Brustkrebs und weitere Tumoren im Verlauf nicht erhöht und auch die Gesamtsterblichkeit nicht verschlechtert (Taylor 2015)⁴.

Kolorektale Tumore

Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien (n= 8) zeigte, dass die Einnahme von Folsäure das Risiko für kolorektale Tumoren nicht erhöht (Qin 2015)⁵.

Eine Fall-Kontrollstudie von 1993-1998 (93676 postmenopausale Frauen, 988 kolorektale Tumoren im Verlauf bei den Frauen) zeigte anhand der Folsäureblutspiegel und des Folsäuregehaltes in den Erythrozyten, dass kein erhöhtes Risiko für kolorektale Tumoren durch die Einnahme von Folsäure besteht (Neuhouser 2015)⁶.

Bei Patienten mit einem Lynch-Syndrom konnte kein Zusammenhang einer Folsäure-Einnahme und mit der Entstehung von kolorektalen Karzinomen nachgewiesen werden (Chau 2016)⁷.

Die Symptome eines Vitamin B-12-Mangels (makrozytäre Anämie, kognitive Defizite) werden bei hohen Folsäurespiegeln verstärkt (Morris 2007)⁸.

Tumorprävention

Kolorektale Karzinome

Eine Metaanalyse (10 Studien, 638 Kolorektale Karzinome) zeigte einen protektiven Effekt der Folsäure-Substitution auf die Entstehung kolorektaler Karzinome bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Burr 2017)⁹.

Eine Metaanalyse aus kontrollierten Studien (2000-2016) lässt keinen Einfluss der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit Folsäure auf das Risiko für ein kolorektales Karzinom erkennen. Allerdings hat die absolute Folsäureaufnahme, also die zusätzliche Menge der Folsäure, die über die Ernährung zugeführt wird, sowohl in den Kohortenstudien: RR 0,71 (95% CI: 0,59-0,86) als auch bei den Fall-Kontroll Studien: RR 0,77 (95% CI: 0,62-0,95) einen signifikanten Effekt im Sinne einer Reduzierung des Risikos gezeigt. Wird jedoch dabei die Folsäurekonzentration in den Erythrozyten selbst gemessen, so findet sich erneut kein Einfluss (RR 1,05 (95% CI: 0,85-1,30) (Moazzen 2018)¹⁰.

Zervixkarzinom

In einer randomisierten, kontrollierten Studie an insgesamt 58 Frauen mit einer Cervicalen Intraepithelialen Neoplasie (CIN I) kam es unter Folsäuresubstitution von 5mg/d für 6 Monate bei 83% im Vergleich zu 52% in der Placebo Gruppe ($p= 0,019$) zu einer Rückbildung der CIN I (Asemi 2016)¹¹.

Mamma-Karzinom

Eine prospektive Studie mit 164 BRCA1/2 positiven Frauen zeigte ein 3,2fach erhöhtes Risiko für ein Mamma-Ca bei hohen Folsäurespiegeln im Plasma ($>24,4\text{ng/ ml}$) im Vergleich zu niedrigen Spiegeln ($<24,4\text{ng/ ml}$) (Kim 2016)¹².

HNO-Tumore

Eine Metaanalyse aus 9 Studien zeigt beim Vergleich der höchsten zur niedrigsten Zufuhr an Folsäure eine protektive Wirkung für die Entwicklung von Kopf-Hals-Tumoren (OR 0,505; 95% CI 0,387-0,623). Eine Zunahme der Zufuhr um 100 $\mu\text{g/ d}$ vermindert das Risiko um 4.3% (OR 0,957, 95% CI 0,935-0,980) (Fan 2017)¹³.

Im „Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial“ mit 101.700 Teilnehmern erkrankten 186 davon an einem Kopf-Hals-Tumor. Eine höhere Folsäurezufuhr ist dabei mit einem geringeren Tumorrisiko assoziiert (HR höchste vs niedrigste Quartile 0,35; 95%CI 0,18-0,67 für Folsäure in der Ernährung und 0,49, (95%CI 0,30-0,82 für der Nahrung zugesetzte Folsäure). Eine Unterscheidung zwischen der Gesamtzufuhr von Folsäure, einer natürlichen Aufnahme von Folsäure in der Nahrung oder in Nahrungsergänzungsmitteln haben dabei keinen Einfluss auf das Risiko (Kawakita 2018)¹⁴

Jeweils 12 Patienten mit leichten oder moderaten Dysplasien im Larynx erhielten 400 $\mu\text{g/ d}$ Folsäure per os über 6 Monate oder dienten als Kontrollgruppe. Unter Folsäure-Einnahme zeigten 7 (58%) Patienten eine komplette Rückbildung der Leukoplakie, 3 (25%) eine partielle und 2 Patienten keinerlei Veränderungen des Ausgangsbefundes. In der Kontrollgruppe hatte 1 Patient eine komplette Rückbildung und 8 Patienten (67%) keine Veränderung des Ausgangsbefundes, bei 3 (25%) Patienten wurde eine Progredienz festgestellt (Mesoilella 2017)¹⁵.

Bronchialkarzinom

Aus den Daten der „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study“ wurde bei 5364 Patienten und 5364 Kontrollen untersucht, inwieweit ein Zusammenhang zwischen Folsäureaufnahme und Lungenkarzinomrisiko besteht. Für Männer liegt dabei das OR im Vergleich der höchsten zur niedrigsten Quartile bei 0,75 (95% CI 0,61 bis 0,93) und noch höher bei ehemaligen oder aktuellen Rauchern, nämlich bei OR = 0,87 (95% CI 0,73 bis 1,03). (Fanidi 2018)¹⁶

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

Keine kontrollierten klinischen Studien.

Wirksamkeit als supportive Therapie

Keine kontrollierten klinischen Studien.

Interaktionen

In einem Fallbericht wurde ein Patient mit Prostatakarzinom beschrieben, der unter einer Docetaxel- Chemotherapie ein Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin B12 (500 µg) und Folaten (800 µg/ Tag) eingenommen hatte. Trotz der Chemotherapie kam es zu einem Anstieg des PSA-Spiegels. Nach Absetzen des Nahrungsergänzungsmittels kehrte der PSA-Wert in den Normbereich zurück (Tisman 2011)¹⁷.

Im Mausmodell wird bei Folsäureeinnahme die Chemosensitivität für 5- FU beim Kolonkarzinom reduziert (Ishiguro 2016)¹⁸.

Unerwünschte Wirkungen

Eine Reihe von epidemiologischen Untersuchungen zeigten für Folsäure sowohl präventive als auch für die Inzidenz von unterschiedlichen Tumoren fördernde Wirkungen.

In einem Review kommt Kim zu der Schlussfolgerung, dass bei etablierten Kolonkarzinomen ein Folsäuremangel inhibitorisch wirkt und Folsäuresupplementierung das Tumorwachstum verstärkt (Kim 2009)¹⁹.

Im Tierversuch wurden im Zeitraum der initialen Tumorprogression von Mammakarzinomen entweder eine mit Folsäure angereicherte oder eine normale Ernährung verabreicht. Bei Tieren mit Supplementierung war das Tumorstadium deutlich erhöht. In diesen Tumoren war STAT3 aktiviert (Hansen 2017)²⁰.

In einer randomisierten placebo-kontrollierten Studie führte die 2-jährige Supplementierung von täglich 400 µg Folsäure und 500 µg Vitamin B12 bei 44 Erwachsenen im Vergleich zur Placebogruppe (n= 43) (Alter in beiden Gruppen 65-75) zu DNA- Methylierungen von Genen (DIRAS3, ARMC8, NODAL), die in die Karzinogenese und frühe embryonale Entwicklung eingebunden sind (Kok 2015)²¹.

Kontraindikationen

Nicht bekannt.

Fazit

Bei Frauen mit einer BRCA1/2- Mutation ist bei hohen Folsäurespiegeln im Plasma das Mamma-Ca Risiko erhöht, in zahlreichen anderen Studien konnte kein Zusammenhang mit einer Folsäureeinnahme und der Entstehung von Tumoren gezeigt werden. Es gibt Hinweise, dass es unter der Einnahme von Folsäure zur Rückbildung einer Cervicalen Intraepithelialen Neoplasie (CIN I) kommen kann.

Bei der Gabe von dem Folsäureantagonisten Pemetrexed ist eine Begleitmedikation mit Folsäure und Vitamin B₁₂ zur Minimierung der hämatologischen und nicht hämatologischen Toxizität vorgeschrieben.

Das aktive Derivat der Folsäure (Folinsäure) wird zur Wirkverstärkung von 5- FU sowie als Rescue- Therapie bei einer Hochdosis- MTX- Therapie eingesetzt.

Eine protektive Wirkung scheint die Einnahme von Folsäure auf die Mundschleimhaut zu haben, bzw. das Risiko einer carcinomatösen Schleimhautveränderung im HNO-Trakt zu verringern.

Literatur

1. Mortensen JHS. Supplemental folic acid in pregnancy and childhood cancer risk. *British journal of cancer*. 2016;114(1):71-75.
2. Mortensen JHS. Supplemental folic acid in pregnancy and maternal cancer risk. *Cancer epidemiology*. 2015;39(6):805-811.
3. Bailey HD, Rios P, Lacour B, et al. Factors related to pregnancy and birth and the risk of childhood brain tumours: The ESTELLE and ESCALE studies (SFCE, France). *Int J Cancer*. Apr 15 2017;140(8):1757-1769.
4. Taylor CM. Folic acid in pregnancy and mortality from cancer and cardiovascular disease: further follow-up of the Aberdeen folic acid supplementation trial. *Journal of epidemiology and community health (1979)*. 2015;69(8):789-794.
5. Qin T. Folic acid supplements and colorectal cancer risk: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports*. 2015;5(1).
6. Neuhouser ML. Red blood cell folate and plasma folate are not associated with risk of incident colorectal cancer in the Women's Health Initiative observational study Folate levels and CRC risk in WHI-OS. *International journal of cancer*. 2015;137(4):930-939.
7. Chau R, Dashti SG, Ait Ouakrim D, et al. Multivitamin, calcium and folic acid supplements and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome. *International journal of epidemiology*. Jun 2016;45(3):940-953.
8. Morris MS. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(1).
9. Burr NE. Folic Acid Supplementation May Reduce Colorectal Cancer Risk in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2017;51(3).
10. Moazzen S, Dolatkhah R, Tabrizi JS, et al. Folic acid intake and folate status and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. Dec 2018;37(6 Pt A):1926-1934.
11. Asemi Z. Effects of long-term folate supplementation on metabolic status and regression of cervical intraepithelial neoplasia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. 2016;32(6):681-686.
12. Kim SJ. Plasma folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 and breast cancer risk in BRCA1- and BRCA2-mutation carriers: a prospective study. *The American journal of clinical nutrition*. 2016;104(3):671-677.
13. Fan C, Yu S, Zhang S, Ding X, Su J, Cheng Z. Association between folate intake and risk of head and neck squamous cell carcinoma: An overall and dose-response PRISMA meta-analysis. *Medicine*. Oct 2017;96(42):e8182.
14. Kawakita D, Lee YA, Gren LH, Buys SS, La Vecchia C, Hashibe M. The impact of folate intake on the risk of head and neck cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial (PLCO) cohort. *Br J Cancer*. Jan 2018;118(2):299-306.
15. Mesolella M, Iengo M, Testa D, Ricciardiello F, Iorio B. Chemoprevention using folic acid for dysplastic lesions of the larynx. *Molecular and clinical oncology*. Nov 2017;7(5):843-846.
16. Fanidi A, Muller DC, Yuan JM, et al. Circulating Folate, Vitamin B6, and Methionine in Relation to Lung Cancer Risk in the Lung Cancer Cohort Consortium (LC3). *Journal of the National Cancer Institute*. Jan 1 2018;110(1).

17. Tisman G. Control of prostate cancer associated with withdrawal of a supplement containing folic acid, L-methyltetrahydrofolate and vitamin B12: a case report. *Journal of medical case reports*. 2011;5(1).
18. Ishiguro L, Yang M, Sohn KJ, et al. Folic Acid Supplementation Adversely Affects Chemosensitivity of Colon Cancer Cells to 5-fluorouracil. *Nutrition and cancer*. Jul 2016;68(5):780-790.
19. Kim J. Folate intake and the risk of colorectal cancer in a Korean population. *European journal of clinical nutrition*. 2009;63(9):1057-1064.
20. Hansen MF, Jensen SO, Fuchtbauer EM, Martensen PM. High folic acid diet enhances tumour growth in PyMT-induced breast cancer. *Br J Cancer*. Mar 14 2017;116(6):752-761.
21. Kok DEG. The effects of long-term daily folic acid and vitamin B12 supplementation on genome-wide DNA methylation in elderly subjects. *Clinical epigenetics*. 2015;7(1).

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.