

## Faktenblatt: Folsäure

Oktober 2020

### Methode/ Substanz

Folsäure gehört zur Gruppe der B-Vitamine und ist wasserlöslich. Der Körper kann es nicht selbst herstellen. Es findet sich vor allem in grünem Blattgemüse (Folium ist das lateinische Wort für Blatt) wie Spinat; weitere Folsäure Lieferanten sind: Kohl, Getreideprodukte, Leber und Eigelb, Brokkoli, Kartoffeln, Erbsen und Hefe. Folsäure spielt eine wichtige Rolle in der DNA-Synthese d.h. bei Wachstumsprozessen und Zellteilung.

### Prävention

#### **Folsäure in der Schwangerschaft**

Nachdem einige Untersuchungen bei hochdosierter Einnahme Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von Tumoren gezeigt haben, wurde in einer Reihe von Publikationen untersucht, ob Frauen, die in der Schwangerschaft hochdosierte Folsäure einnehmen ein erhöhtes Tumorrisiko haben. Die Ergebnisse großer Studien zeigen weder für die geborenen Kinder (Bailey, 2017; Mortensen, 2016), noch für die Mütter (Mortensen, 2015; Taylor, 2015) ein erhöhtes Risiko.

#### **Mammakarzinom**

Eine Fall-Kontroll-Studie in der prospektiven Nurses' Health Study zeigt bei einem Vergleich von 1989-1990 (vor Folsäure-Zusatz in Nahrungsmitteln), und 2000-2001 (post-fortification) keine Assoziation zwischen höheren Vitamin B12 und Folsäurespiegeln und dem Mammakarzinomrisiko (Houghton, 2019).

## **Kolorektale Tumore**

Eine Metaanalyse von 8 randomisierten kontrollierten Studien zeigt, dass die Einnahme von Folsäure das Risiko für kolorektale Tumoren nicht erhöht (Qin, 2015).

Eine Fall-Kontrollstudie (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).

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

## **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 µg /d vermindert das Risiko um 4.3% (OR 0,957, 95% CI 0,935-0,980) (Fan, 2017).

Im „Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial“ mit 101.700 Teilnehmern erkrankten 186 Menschen 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 Gesamtaufnahme von Folsäure, einer natürlichen Aufnahme von Folsäure in der Nahrung oder in Nahrungsergänzungsmitteln hat dabei keinen Einfluss auf das Risiko (Kawakita, 2018).

Jeweils 12 Patienten mit leichten oder moderaten Dysplasien im Larynx erhielten 400 µg /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 (Mesoella, 2017).

## **Pankreaskarzinom**

In einer großen europäischen Studie, der „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study“ wurde die Beziehung zwischen Folsäureaufnahme und der Entstehung von Pankreaskarzinomen untersucht. 477.206 Teilnehmer wurden 11 Jahre nachverfolgt, 865 Pankreaskarzinome wurden entdeckt. Es wurde keine Korrelation zwischen Folsäureaufnahme und Risiko für ein Pankreaskarzinom entdeckt (Park, 2019).

## **Bronchialkarzinom (BC)**

Aus den Daten der „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study“ wurden bei 5364 Patienten und 5364 Kontrollen untersucht, inwieweit ein Zusammenhang zwischen Folsäure-Aufnahme und Lungenkarzinomrisiko besteht. Für Männer liegt dabei die 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). Die Autoren schlussfolgern daraus eine geringgradige Verringerung des Risikos für ein Bronchialkarzinom bei einer ausreichend hohen Blutkonzentration an Folsäure (Fanidi, 2018).

Bei 132 Patienten mit Lungenkarzinom und 396 Kontrollen wurde die Serum Folsäurekonzentration gemessen. Werte über dem Normbereich (> 17.5 nmol/l) waren bei starken Rauchern mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert (OR 1,54, 95% CI 1,04-2,29, p = 0,031) (Stanislawski-Sachadyn, 2019).

## **Mammakarzinom**

Eine prospektive Studie mit 164 BRCA1/2 positiven Frauen zeigte ein 3,2fach erhöhtes Risiko für ein **Mammakarzinom** bei hohen Folsäurespiegeln im Plasma (>24,4ng/ ml) im Vergleich zu niedrigen Spiegeln (<24,4ng/ ml) (Kim, 2016).

Bei 151 Frauen mit Mammakarzinom und BRCA1/2 Mutationen und einer Kontrollgruppe wurden Nahrungsaufnahme von Folsäure und B-Vitaminen erfasst. Eine hohe Aufnahme von Folsäure reduzierten das Risiko für eine Mammakarzinom im Allgemeinen und im Besonderen für alle ER-, PR- and HER2- Subtypen (Kim,

2019). Zur Untersuchung der Rolle von Folsäure und Vitamin B12 bei der Entstehung eines Karzinoms wurden die Daten aus der prospektiven schwedischen Apolipoprotein MOrtality RiSk (AMORIS) Studie mit 8.783 Männern und 19.775 Frauen verwendet. Hohe Folsäurespiegel (>32 nmol/l) bei Frauen scheinen mit einem höheren Risiko für BC einherzugehen (Essen, 2019).

### **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).

### **Endometriumkarzinom**

Aus den Daten von 114.414 Teilnehmerinnen der prospektiven NIH-AARP Diet and Health Study konnten bei einem Follow-up von 16 Jahren kein erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom bei höherer Zufuhr von Folsäure, Vitamin B2, B6 und B12 gezeigt werden (Lu, 2019).

### **Prostata-Karzinom (PC)**

Zur Untersuchung der Rolle von Folsäure und Vitamin B12 bei der Entstehung eines Prostatakarzinoms wurden die Daten aus der prospektiven schwedischen Apolipoprotein MOrtality RiSk (AMORIS) Studie mit 8.783 Männern und 19.775 Frauen verwendet. Bei einem Vergleich der Serumspiegel bei 703 an Prostatakarzinom erkrankten Männern zeigen sich bei einem Follow-up von 13 Jahren eine inverse Assoziation zwischen dem Folsäurespiegel > 32 nmol/L und einem high-risk Prostatakarzinom, sowie eine positive Assoziation zwischen einem Folsäurespiegel < 5 nmol/L und einem metastasierten Prostatakarzinom (Essen, 2019).

## **Urothelkarzinom**

In der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-)Studie wurde die Assoziation zwischen Folsäure-, Vitamin B6 und B12 Blutspiegeln vor Tumordiagnose und dem Risiko für ein Urothelkarzinom der Harnblase bei 824 diagnostizierten Patienten und 824 Kontrollen untersucht. Ein niedriger Folsäurespiegel scheint mit einem erhöhten Risiko assoziiert zu sein, dies gilt insbesondere für aggressive Karzinome. Diese Ergebnisse werden allerdings durch ein erhöhtes Risiko für Raucher verwischt (Vrieling, 2019).

## **Kolorektale Karzinome (KRK)**

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).

Eine Metaanalyse aus kontrollierten Studien 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 kein Einfluss (RR 1,05; 95% CI: 0,85-1,30) (Moazzen, 2018).

Im Rahmen der Aspirin/Folate Polyp Prevention Study wurden bei 1021 Patienten mit der Erstdiagnose eines KRK ab 1994 entweder 1 mg/d Folsäure oder Placebo gegeben. Nachkontrollen mittels Koloskopie erfolgten 3 Jahre nach Erstdiagnose bis 2004. Bis 2012 nahmen 325 Patienten weiterhin Folsäure bzw. Placebo ein. Parallel dazu wurden Kontroll-Koloskopien durchgeführt. Im längeren Verlauf fand sich kein signifikanter Unterschied bzgl. Rezidiven, neu aufgetretenen Adenomen etc. (Passarelli, 2019).

## 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 Fولاتen (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).

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

## Unerwünschte Wirkungen

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

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

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

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)

In einer prospektiven Kohortenstudie mit 26.224 postmenopausalen Frauen wurde eine positive Assoziation zwischen Folsäure in der Ernährung und einem Rezeptor positivem Mammakarzinom (RR 1,27; 95% CI 1,03-1,95) gezeigt (Roswall, 2010).

Auch in einer Fall-Kontroll Studie in der Nurses' Health Study II mit 610 jungen Patientinnen mit Mammakarzinom und 1207 Kontrollen war der Plasmaspiegel der Folsäure signifikant positiv assoziiert mit invasiven und mit Rezeptor positiven Tumoren (Houghton, 2019).

Und in dem Norwegian Vitamin Trial and Western Norway B Vitamin Intervention Trial war die Inzidenz der Erstdiagnose eines Karzinom signifikant in der Gruppe mit Folsäuresupplementierung erhöht (HR 1,21; 95% CI 1,03-1,41; p=0,02), ebenso wie die Karzinommortalität (HR 1,38; CI 1,07-1,79; p=0,01) (Ebbing, 2009).

Ein Systematisches Review aus 19 kontrollierten Studien (12 RCTs) zur Folsäuresupplementierung mit einer Metaanalyse aus 10 RCTs mit 38 233 Teilnehmern zeigt eine erhöhte Inzidenz für Prostatakarzinome (RR 1,24; 95% CI 1,03 – 1,49) (Wien, 2012).

## **Kontraindikationen**

Nicht bekannt.

## **Fazit**

Trotz vieler großer klinischen Studien ist die Rolle der Folsäure bei vielen soliden Tumoren noch unklar. Studien zur Folsäuresubstitution sind widersprüchlich und lassen keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu. Tendenziell scheint aber die physiologische Blutkonzentration der Folsäure im Normbereich eine Rolle für Tumorprävention und Vermeidung einer Tumorentwicklung zu spielen, wie die oben aufgeführten Studien teilweise vermuten lassen. Eine unkontrollierte längerfristige

(nicht auf die Zeit der Schwangerschaft begrenzte) hohe Zufuhr scheint jedoch das Risiko für Karzinome zu erhöhen.

Eine protektive Wirkung scheint die Einnahme von Folsäure auf die Mundschleimhaut zu haben, bzw. das Risiko einer karzinomatösen Schleimhautveränderung im HNO-Trakt zu verringern. Dies könnte mit einer ebenfalls beobachteten die Tumorzinzidenz bei Alkoholkonsum vermindernenden Wirkung zusammenhängen.

Bisher in der Praxis eingesetzt wird Folsäure unter folgenden Voraussetzungen:

Bei der Gabe von dem Folsäureantagonisten Pemetrexed ist eine Begleitmedikation mit Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub> 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.

Um schwere Entwicklungsstörungen beim Embryo vorzubeugen wird Frauen mit Kinderwunsch bzw. Schwangeren die Einnahme eines Folsäurepräparates empfohlen.

## Literatur

1. Bailey HD, Rios P, Lacour B, Guerrini-Rousseau L, Bertozzi AI, Leblond P, Faure-Contier C, Pellier I, Freycon C, Michon J, Puget S, Ducassou S, Orsi L, Clavel J. 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.
2. Mortensen JHS. Supplemental folic acid in pregnancy and childhood cancer risk. *British journal of cancer*. 2016;114(1):71-75.
3. Mortensen JHS. Supplemental folic acid in pregnancy and maternal cancer risk. *Cancer epidemiology*. 2015;39(6):805-811.
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. Houghton SC, Eliassen AH, Zhang SM, Selhub J, Rosner BA, Willett WC, Hankinson SE. Plasma B-vitamin and one-carbon metabolites and risk of breast cancer before and after folic acid fortification in the United States. *Int J Cancer*. Apr 15 2019;144(8):1929-1940.
6. Qin T. Folic acid supplements and colorectal cancer risk: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports*. 2015;5(1).
7. 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.
8. Chau R, Dashti SG, Ait Ouakrim D, Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C, Winship IM, Young JP, Giles GG, Macrae FA, Boussioutas A, Parry S, Figueiredo JC, Levine AJ, Ahnen DJ, Casey G, Haile RW, Gallinger S, Le Marchand L, Thibodeau SN, Lindor NM, Newcomb PA, Potter JD, Baron JA, Hopper JL, Jenkins MA, Win AK. Multivitamin, calcium and folic acid supplements and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome. *Int J Epidemiol*. Jun 2016;45(3):940-953.
9. 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 (Baltimore)*. Oct 2017;96(42):e8182.
10. 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.
11. Mesolella M, Iengo M, Testa D, Ricciardiello F, Iorio B. Chemoprevention using folic acid for dysplastic lesions of the larynx. *Mol Clin Oncol*. Nov 2017;7(5):843-846.
12. Park JY, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, Weiderpass E, de Batlle J, Tjønneland A, Kyro C, Rebours V, Boutron-Ruault MC, Mancini FR, Katzke V, Kuhn T, Boeing H, Trichopoulou A, La Vecchia C, Kritikou M, Masala G, Pala

- V, Tumino R, Panico S, Peeters PH, Skeie G, Merino S, Duell EJ, Rodriguez-Barranco M, Dorronsoro M, Chirlaque MD, Ardanaz E, Gylling B, Schneede J, Ericson U, Sternby H, Khaw KT, Bradbury KE, Huybrechts I, Aune D, Vineis P, Slimani N. Dietary folate intake and pancreatic cancer risk: Results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer*. Apr 1 2019;144(7):1511-1521.
13. Fanidi A, Muller DC, Yuan JM, Stevens VL, Weinstein SJ, Albanes D, Prentice R, Thomsen CA, Pettinger M, Cai Q, Blot WJ, Wu J, Arslan AA, Zeleniuch-Jacquotte A, McCullough ML, Le Marchand L, Wilkens LR, Haiman CA, Zhang X, Han J, Stampfer MJ, Smith-Warner SA, Giovannucci E, Giles GG, Hodge AM, Severi G, Johansson M, Grankvist K, Langhammer A, Krokstad S, Naess M, Wang R, Gao YT, Butler LM, Koh WP, Shu XO, Xiang YB, Li H, Zheng W, Lan Q, Visvanathan K, Bolton JH, Ueland PM, Middtun O, Ulvik A, Caporaso NE, Purdue M, Ziegler RG, Freedman ND, Buring JE, Lee IM, Sesso HD, Gaziano JM, Manjer J, Ericson U, Relton C, Brennan P, Johansson M. Circulating Folate, Vitamin B6, and Methionine in Relation to Lung Cancer Risk in the Lung Cancer Cohort Consortium (LC3). *J Natl Cancer Inst*. Jan 1 2018;110(1).
  14. Stanislawska-Sachadyn A, Borzyszkowska J, Krzeminski M, Janowicz A, Dziadziuszko R, Jassem J, Rzyman W, Limon J. Folate/homocysteine metabolism and lung cancer risk among smokers. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214462.
  15. 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.
  16. Kim SJ, Zhang CXW, Demsky R, Armel S, Kim YI, Narod SA, Kotsopoulos J. Folic acid supplement use and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. Apr 2019;174(3):741-748.
  17. Essen A, Santaolalla A, Garmo H, Hammar N, Walldius G, Jungner I, Malmstrom H, Holmberg L, Van Hemelrijck M. Baseline serum folate, vitamin

- B12 and the risk of prostate and breast cancer using data from the Swedish AMORIS cohort. *Cancer Causes Control*. Jun 2019;30(6):603-615.
18. 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.
  19. Lu J, Trabert B, Liao LM, Pfeiffer RM, Michels KA. Dietary intake of nutrients involved in folate-mediated one-carbon metabolism and risk for endometrial cancer. *Int J Epidemiol*. Apr 1 2019;48(2):474-488.
  20. Vrieling A, Bueno-De-Mesquita HB, Ros MM, Kampman E, Aben KK, Buchner FL, Jansen EH, Roswall N, Tjonneland A, Boutron-Ruault MC, Cadeau C, Chang-Claude J, Kaaks R, Weikert S, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Panico S, Peeters PH, Weiderpass E, Skeie G, Jakszyn P, Chirlaque MD, Ardanaz E, Sanchez MJ, Ehrnstrom R, Malm J, Ljungberg B, Khaw KT, Wareham NJ, Brennan P, Johansson M, Riboli E, Kiemenev LA. One-carbon metabolism biomarkers and risk of urothelial cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer*. Nov 1 2019;145(9):2349-2359.
  21. 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).
  22. Moazzen S, Dolatkah R, Tabrizi JS, Shaarbafi J, Alizadeh BZ, de Bock GH, Dastgiri S. Folic acid intake and folate status and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. Dec 2018;37(6 Pt A):1926-1934.
  23. Passarelli MN, Barry EL, Rees JR, Mott LA, Zhang D, Ahnen DJ, Bresalier RS, Haile RW, McKeown-Eyssen G, Snover DC, Cole BF, Baron JA. Folic acid supplementation and risk of colorectal neoplasia during long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. Oct 1 2019;110(4):903-911.

24. 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).
25. Ishiguro L, Yang M, Sohn KJ, Streutker CJ, Grin A, Croxford R, Kim YI. Folic Acid Supplementation Adversely Affects Chemosensitivity of Colon Cancer Cells to 5-fluorouracil. *Nutr Cancer*. Jul 2016;68(5):780-790.
26. Kim J. Folate intake and the risk of colorectal cancer in a Korean population. *European journal of clinical nutrition*. 2009;63(9):1057-1064.
27. 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.
28. 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).
29. Roswall N, Olsen A, Christensen J, Dragsted LO, Overvad K, Tjønneland A. Micronutrient intake and breast cancer characteristics among postmenopausal women. *Eur J Cancer Prev*. Sep 2010;19(5):360-365.
30. Ebbing M, Bonna KH, Nygard O, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE, Rasmussen K, Njolstad I, Refsum H, Nilsen DW, Tverdal A, Meyer K, Vollset SE. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *Jama*. Nov 18 2009;302(19):2119-2126.
31. Wien TN, Pike E, Wisloff T, Staff A, Smeland S, Klemp M. Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000653.

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.