

Faktenblatt: Folsäure

November 2021

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.

Zum gleichen Ergebnis kommt eine gepaarte Fall-Kontroll-Studie mit 405 Probanden aus Ost-Aserbaidshan. Im Zeitraum von 2005 bis 2015 entwickelten 135 Frauen einen Dickdarmkrebs, zweihundertsiebzig Kontrollen wurden individuell den Fällen in Bezug auf Wohnort, Alter und Geschlecht zugeordnet. Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen mütterlicher Folsäure-Supplementierung und Darmkrebsrisiko bei Patienten mit einer Folsäureaufnahme in der Vorgeschichte im

Vergleich zu denen mit keiner Einnahme in der Anamnese, bei Patienten mit weniger als fünf Jahren Folsäure oder bei Patienten mit einer Einnahme von ≥ 5 Jahren Dieses Risiko änderte sich nach Adjustierung um Kovariaten oder weiterer Stratifizierung nicht (Moazzen, 2020).

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 (Mesoilella, 2017).

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).

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).

In einer koreanischen Metaanalyse aus Fall-Kontroll-Studien wurde das Risiko des Auftretens von Lungenkrebs in Abhängigkeit der Konzentration von Serumfolat untersucht. Höhere Folsäure Konzentrationen im Blut scheinen eine protektive Wirkung bezüglich der Entstehung eines BC zu haben, insbesondere bei Männern und ehemaligen Rauchern, nicht jedoch bei Frauen und Nichtrauchern (Bae, 2020).

Mammakarzinom

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

Zu einem anderen Ergebnis kam eine Studie, bei der bei 151 Frauen mit Mammakarzinom und BRCA1/2 Mutationen und einer Kontrollgruppe die Nahrungsaufnahme von Folsäure und B-Vitaminen erfasst wurden. Eine hohe Aufnahme von Folsäure reduzierten das Risiko für ein Mammakarzinom im Allgemeinen und im Besonderen für alle ER-, PR- und HER2- Subtypen (Kim, 2019).

Eine ähnliche Studie wurde von Hatami et al. durchgeführt. Hier wurde ebenfalls bei 151 Frauen mit Mammakarzinom und einer Kontrollgruppe ($n=154$) die Nahrungsaufnahme von Folsäure und B-Vitaminen (B2, B6; B12) erfasst. Auch hier war eine höhere Aufnahme im Vergleich zu einer niedrigen Zufuhr mit einem

geringeren Risiko für ein Mammakarzinom assoziiert: Diese inverse Assoziation gilt auch für ER-/PR- oder (HER2)- Subtypen (Hatami, 2020).

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 Mammakarzinom Risiko (Houghton, 2019).

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).

Zervixkarzinom

In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 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).

Eine amerikanische Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen der Folsäureaufnahme im Jahr vor der PC-Diagnose und deren Auswirkung auf den Tumor im Vergleich von Afroamerikanern (AA) und europäischen Amerikanern (EA). Unter Verwendung einer bevölkerungsbasierten Fallstudie sollte auch die Auswirkungen von Nahrungsfolat auf die Aggressivität von Prostatakrebs bewertet werden. Die Daten aus dem North Carolina-Louisiana Prostate Cancer Project (PCaP)-Fragebogen wurde verwendet, um 1.497 Teilnehmer (AA $n=722$ und EA $n=775$) mit Prostatakrebs mit niedriger oder hoher Aggressivität und die Nahrungs-Folataufnahme ein Jahr zuvor zu bewerten. Die Folsäureaufnahme war unabhängig von natürlichem Folat (Mittelwert = 354,5 vs. 304,1), synthetischem Folat (176,3 vs. 157,5) oder Gesamtfolatäquivalent (654,0 vs. 571,5) bei AA höher als bei EA. Basierend auf der Tertil-Kategorisierung war das höchste Nahrungsfolat signifikant mit hochaggressivem Prostatakrebs verbunden. Die Assoziation wurde bei EA nicht beobachtet (Aguilar, 2020).

Diese These scheint eine weitere Studie zu unterstützen. Auch hier ist die Aussage, dass ein hoher Folatspiegel in Verbindung mit fortgeschrittenem Prostatakrebs und Testosteronspiegeln steht. Die Studie wurde als eine translationale Studie durchgeführt, um die inverse Reaktion von Serumfolat bei Prostatakrebspatienten, bei denen eine Androgenentzugstherapie (ADT) eingeleitet wurde, zu untersuchen und in einem gespiegelten Tiermodell zu verifizieren. Es wurden Patienten anhand des South Texas Veterans Healthcare System identifiziert, die eine ADT bei Prostatakrebs erhielten. Testosteron- und Folatspiegel vor und nach Beginn der ADT wurden erhoben, parallel dazu wurden nach Kastration von C57BL/6J-Mäusen eine Folat-definiertes Diät festgelegt, um festzustellen, ob sich der Folatspiegel auf Androgenentzug ändert. Es wurden 56 Männer mit Prostatakrebs unter Androgenentzug identifiziert, bei denen der Folatspiegel bestimmt wurde. 15 von 16 (94%) Männern, die eine ADT einleiteten, hatten einen Anstieg ihrer Folsäurewerte, die in der Erhaltungsgruppe wesentlich mehr als 67% betrug ($p=0,04$). Wenn der Folatspiegel auf Werte von >200 ng/ml über dem Ausgangswert ($p=0,03$) anstieg, war das Überleben kürzer. Mäusemodelle zeigten einen signifikanten Anstieg des Serumfolats der roten Blutkörperchen, nachdem Mäuse kastriert wurden ($p=0,03$), um

durchschnittlich das 1,5-fache über dem vorkastrierten Ausgangswert. Im Gegensatz dazu zeigten scheinkastrierte Mäuse keinen Anstieg des Serumfolatspiegels gegenüber dem Ausgangswert (Liss, 2020).

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 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).

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).

In Zusammenarbeit mit dem Genetics and Epidemiology of Colorectal Cancer Consortium (GECCO) und des Colon Cancer Family Registry (CCFR) wurden Beobachtungsdaten von 7542 Darmkrebsfällen und 7066 Kontrollpatienten zusammengeführt mit dem Ziel die Aufnahme von Folat und Folsäure in Bezug auf das Auftreten bestimmter Subtypen von Darmkrebs zu evaluieren. Mit Hilfe verschiedener statistischer Verfahren wurde die Folat-Aufnahme (in Nahrungsmitteln und in synthetischer Form) sowie weitere Kofaktoren wie Geschlecht, Alter, Studium und Gesamtenergieaufnahme in die odd ratio Berechnung mit einbezogen, Letztendlich zeigte sich in dieser großen, gepoolten Analyse, dass eine höhere Nahrungs- und Gesamt-Folataufnahme sowie die Einnahme von Folsäureergänzungsmitteln unabhängig von individuellen molekularen Tumormarkern wie MSI-Status, CIMP und BRAF- und KRAS-Mutationen mit einem geringeren Risiko für Darmkrebs verbunden (Van Guelpen, 2020).

Im Rahmen der Nurses'Health Study, wurde der Einfluß von Folataufnahme auf das CRC Risiko bei 83.165 Frauen, einschließlich einer 18jährigen Nachbeobachtungszeit, untersucht. Dabei wurden im Zeitraum von 1980 bis 2016 insgesamt 2268 Fälle von CRC diagnostiziert. Die Folataufnahme aus Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln wurde zu Studienbeginn bewertet und alle 4 Jahre mit einem validierten Fragebogen zur Lebensmittelhäufigkeit aktualisiert. Über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum (1980-2016) war eine höhere Gesamt-Folataufnahme mit einem verringerten Risiko für CRC verbunden (HRQ5 vs. Q1=0,80; 95%-KI: 0,64-0,99). Die Einnahme von Multivitaminen für >15 Jahre, jedoch nicht eine

kürzere Einnahmedauer, war mit einem geringeren KRK-Risiko verbunden (Wang, 2020).

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

Folate, einschließlich Folsäure, können eine doppelte Rolle bei der Entwicklung von Darmkrebs spielen. Folat gilt als schützend bei der frühen Karzinogenese, könnte aber das Wachstum von prämaligen Läsionen oder Mikrometastasen beschleunigen. Ob zirkulierende Folat- und Folsäurekonzentrationen, die zum Zeitpunkt der Diagnose gemessen wurden, mit einem Wiederauftreten und Überleben bei Patienten mit Dickdarmkrebs assoziiert sind, ist weitgehend unbekannt. Dies wurde in einer Studie untersucht, indem die Blutkonzentration zum Zeitpunkt der Diagnose von 2024 Patienten mit einem kolorektalem Karzinom im Stadium I-III mittels Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie gemessen wurde. Fazit der Autoren war schließlich, dass die Konzentrationen von zirkulierendem Folat und Folat-Kataboliten bei der Darmkrebsdiagnose nicht mit Rezidiv-Auftreten und Überleben verbunden waren (Geijsen, 2020).

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).

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 einer randomisierten placebo-kontrollierten Studie führte die 2-jährige Supplementation 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 rezeptorpositiven 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 Karzinoms 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).

Aktuelle Studien aus 2020 (s.o.) unterstützen diese Daten.

Kontraindikationen

Nicht bekannt.

Fazit

Trotz vieler großer klinischen Studien ist die Rolle der Folsäure bei 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 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.

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 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* 2017; 140(8), 1757-1769. doi:10.1002/ijc.30597
2. Mortensen JHS. Supplemental folic acid in pregnancy and childhood cancer risk. *British journal of cancer* 2016; 114(1), 71-75. doi:10.1038/bjc.2015.446
3. Mortensen JHS. Supplemental folic acid in pregnancy and maternal cancer risk. *Cancer epidemiology* 2015; 39(6), 805-811. doi:10.1016/j.canep.2015.10.009

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. doi:10.1136/jech-2014-205324
5. Moazzen S, Dastgiri S, Dolatkah R, Abdolahi HM, Alizadeh BZ, de Bock GH. Folic Acid Supplement Intake and Risk of Colorectal Cancer in Women; A Case Control Study. *Annals of global health* 2020; 86(1), 23. doi:<https://dx.doi.org/10.5334/aogh.2664>
6. 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)* 2017; 96(42), e8182. doi:10.1097/md.00000000000008182
7. 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* 2018; 118(2), 299-306. doi:10.1038/bjc.2017.383
8. Mesolella M, Iengo M, Testa D, Ricciardiello F, Iorio B. Chemoprevention using folic acid for dysplastic lesions of the larynx. *Mol Clin Oncol* 2017; 7(5), 843-846. doi:10.3892/mco.2017.1424
9. 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). *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(1). doi:10.1093/jnci/djx119
10. Stanislawska-Sachadyn A, Borzyszkowska J, Krzeminski M et al. Folate/homocysteine metabolism and lung cancer risk among smokers. *PLoS One* 2019; 14(4), e0214462. doi:10.1371/journal.pone.0214462
11. Essen A, Santaolalla A, Garmo H et al. Baseline serum folate, vitamin B12 and the risk of prostate and breast cancer using data from the Swedish AMORIS cohort. *Cancer Causes Control* 2019; 30(6), 603-615. doi:10.1007/s10552-019-01170-6
12. Bae J-M. Serum Folate Levels and Lung Cancer Risk: A Meta- Epidemiological Study of Population-based Case-Control Studies. *Asian Pacific journal of*

- cancer prevention : APJCP 2020; 21(6), 1829-1833.
doi:<https://dx.doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.6.1829>
13. 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. doi:10.3945/ajcn.116.133470
 14. Kim SJ, Zhang CXW, Demsky R et al. Folic acid supplement use and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2019; *174*(3), 741-748. doi:10.1007/s10549-018-05118-3
 15. Hatami M, Vahid F, Esmail Akbari M et al. The Vitamins Involved in One-Carbon Metabolisms are Associated with Reduced Risk of Breast Cancer in Overall and Subtypes. *Int J Vitam Nutr Res* 2020; *90*(1-2), 131-140. doi:10.1024/0300-9831/a000501
 16. Houghton SC, Eliassen AH, Zhang SM et al. 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* 2019; *144*(8), 1929-1940. doi:10.1002/ijc.31934
 17. Park JY, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P et al. Dietary folate intake and pancreatic cancer risk: Results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2019; *144*(7), 1511-1521. doi:10.1002/ijc.31830
 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. doi:10.1016/j.nut.2015.12.028
 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* 2019; *48*(2), 474-488. doi:10.1093/ije/dyy270
 20. Aguilar DR, Steck SE, Lin HY, Su LJ. Dietary folate and prostate cancer tumor aggressiveness differences between African Americans and European Americans. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2020; *29*(6 SUPPL 2). doi:<http://dx.doi.org/10.1158/1538-7755.DISP19-PR14>

21. Liss MA, Ashcraft K, Satsangi A, Bacich D. Rise in serum folate after androgen deprivation associated with worse prostate cancer-specific survival. *Urologic oncology* 2020; 38(8), 682.e621-682.e627. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.04.003>
22. Vrieling A, Bueno-De-Mesquita HB, Ros MM et al. One-carbon metabolism biomarkers and risk of urothelial cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2019; 145(9), 2349-2359. doi:10.1002/ijc.32165
23. Qin T. Folic acid supplements and colorectal cancer risk: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports* 2015; 5(1). doi:10.1038/srep12044
24. Neuhouwer 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. doi:10.1002/ijc.29453
25. Chau R, Dashti SG, Ait Ouakrim D et al. Multivitamin, calcium and folic acid supplements and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome. *Int J Epidemiol* 2016; 45(3), 940-953. doi:10.1093/ije/dyw036
26. 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). doi:10.1097/MCG.0000000000000498
27. Moazzen S, Dolatkhah R, Tabrizi JS et al. Folic acid intake and folate status and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2018; 37(6 Pt A), 1926-1934. doi:10.1016/j.clnu.2017.10.010
28. Passarelli MN, Barry EL, Rees JR et al. Folic acid supplementation and risk of colorectal neoplasia during long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2019; 110(4), 903-911. doi:10.1093/ajcn/nqz160
29. Van Guelpen B, Gylling B, Harlid S et al. Folate and folic acid intake in relation to molecular subtypes of colorectal cancer; A pooled analysis of 7542 cases.

- Cancer Research 2020; 80(16 SUPPL). doi:<http://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.AM2020-2355>
30. Wang F, Wu K, Li Y, Smith-Warner S, Giovannucci E, Willett W. Folate intake and colorectal cancer risk during 36 years of follow-up in US women: A prospective cohort study. Cancer Research 2020; 80(16 SUPPL). doi:<http://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.AM2020-1104>
 31. Geijsen AJMR, Ulvik A, Gigic B et al. Circulating Folate and Folic Acid Concentrations: Associations With Colorectal Cancer Recurrence and Survival. JNCI cancer spectrum 2020; 4(5), pkaa051. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/jncics/pkaa051>
 32. 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). doi:10.1186/1752-1947-5-413
 33. Ishiguro L, Yang M, Sohn KJ et al. Folic Acid Supplementation Adversely Affects Chemosensitivity of Colon Cancer Cells to 5-fluorouracil. Nutr Cancer 2016; 68(5), 780-790. doi:10.1080/01635581.2016.1170168
 34. 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). doi:10.1186/s13148-015-0154-5
 35. 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 2010; 19(5), 360-365.
 36. Ebbing M, Bonna KH, Nygard O et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. Jama 2009; 302(19), 2119-2126. doi:10.1001/jama.2009.1622
 37. 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. doi:10.1136/bmjopen-2011-000653

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.