

## Faktenblatt: Folsäure

Juli 2022

### 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  $\geq 5$  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  $\mu\text{g}$  /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  $\mu\text{g}$  /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).

### **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**

Ein systematisches Review und Metaanalyse zur Folataufnahme und dem Risiko für Bauchspeicheldrüsenkrebs aus 16 Studien mit 5.654 Fällen und 1.009.374 Personen zeigte eine signifikante Assoziation der Folataufnahme mit einem verringerten Risiko für Bauchspeicheldrüsenkrebs mit einem gepoolten OR von 0,82 (95 % KI: 0,69-0,97,  $p = 0,019$ ) für die höchste Aufnahmekategorie gegenüber der niedrigsten. Allerdings wurde die Assoziation nur in Fall-Kontroll-Studien (OR = 0,78, 95 % CI: 0,65-0,93,  $p = 0,006$ ), nicht aber in Kohortenstudien (RR = 0,85, 95 % CI: 0,66-1,09,  $p = 0,244$ ) gefunden. Die Dosis-Wirkungs-Metaanalyse zeigte, dass eine Steigerung der Folataufnahme (100  $\mu\text{g}/\text{Tag}$ ) geringfügig mit dem Risiko für Bauchspeicheldrüsenkrebs assoziiert war, mit einem gepoolten OR von 0,97 (95 % KI: 0,93-1,00,  $p = 0,053$ ) (Fu, 2021).

### **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 Folsäurepiegel 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 Folsäurepiegel 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).

Ein systematisches Review mit Metaanalyse zur Folsäureaufnahme und dem Risiko eines Urothelkarzinoms (UK) aus prospektiven Kohortenstudien, bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studien oder krankenhausbasierten Fall-Kontroll-Studien schloss insgesamt 19 Studien mit 11.175 Fällen und 656.161 Personen ein. Eine hohe Folsäureaufnahme war mit einem verringerten UK-Risiko verbunden, mit einem gepoolten OR von 0,78 (95 % KI: 0,66-0,93,  $p = 0,006$ ) für die höchste Einnahmekategorie gegenüber der niedrigsten. Allerdings wurde die Assoziation nur in Fall-Kontroll-Studien (OR = 0,56, 95 % CI: 0,39-0,79,  $p = 0,001$ ), nicht aber in Kohortenstudien (RR = 0,97, 95 % CI: 0,87-1,09,  $p = 0,638$ ) beobachtet (Gu, 2021).

### **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 KKK-Risiko verbunden (Wang, 2020).

In einer Auswertung der prospektiven Nurses' Health Study (1980-2016) mit 86.320 Frauen wurde die Folataufnahme durch validierte Fragebögen zur Lebensmittelhäufigkeit erhoben. Eine höhere Gesamtfolataufnahme 12-24 Jahre vor der Diagnose war mit einem geringeren KKK-Risiko verbunden (pro Zunahme von 400 diätetischen Folatäquivalenten (DFE)/Tag, HR: 0,93, 95 % KI: 0,85, 1,01 für 12-16 Jahre, HR: 0,83, 95 % KI: 0,75, 0,92 für 16-20 Jahre und HR: 0,87, 95 % KI: 0,77, 0,99 für 20-24 Jahre); und eine höhere Einnahme synthetischer Folsäure 16-24 Jahre vor der Diagnose war ebenfalls mit einem niedrigeren KKK-Risiko verbunden (pro Zunahme von 400 DFE/Tag, HR: 0,91, 95 % KI: 0,84, 0,99 für 16-20 Jahre und HR: 0,91, 95 % KI: 0,83-1,01 für 20-24 Jahre). In der Zeit nach der Anreicherung (1998-2016) war die Einnahme von Folat nicht mehr mit einem KKK-Risiko verbunden, (Wang, 2021a).

## **Ovarialkarzinom**

Ein systematisches Review mit Metaanalyse zur Nahrungsaufnahme und dem Risiko für Eierstockkrebs aus 97 Kohortenstudien fand keinen signifikanten Zusammenhang



zwischen der Folsäureaufnahme und dem Risiko für Eierstockkrebs (Khodavandi, 2021).

Ein weiteres systematisches Review und Metaanalyse aus 12 Artikel mit 6304 Fällen von Eierstockkrebs zeigt ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Gesamtfolateinnahme und dem Eierstockkrebsrisiko (Wang, 2021b).

### **Magenkarzinom**

In einer Fragebogenstudie zur Nahrungsaufnahme der Japan Public Health Center-based Prospective Study wurden 86.820 japanische Personen eingeschlossen. Es wurden 2.269 Magenkarzinom-Fälle innerhalb einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,4 Jahren identifiziert. Die Autoren fanden keinen Zusammenhang zwischen der Nahrungsaufnahme von Folat, Vitamin B6, Vitamin B12 oder Methionin mit dem Magenkrebsrisiko. In der stratifizierten Analyse nach Natriumaufnahme wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der Folataufnahme und dem Risiko bei Teilnehmern mit einer hohen Natriumaufnahme ( $\geq 4,5$  g/Tag) (HR = 1,28 [95 % KI: 1,06 -1,56],  $p = 0,001$ ;  $p$  Interaktion = 0,02). beobachteten. Unterdessen gab es bei Teilnehmern mit niedriger Natriumaufnahme ( $< 4,5$  g/Tag) keinen Zusammenhang (HR = 0,94 [95 % KI: 0,73-1,21],  $p = 0,49$ ) (Khairan, 2021).

### **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 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 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 Karzinom mortalität (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.

Eine Kohortenstudie mit 177 Patienten mit nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs zeigt im Vergleich der dritten zur ersten Tertile eine höheres Progressionsrisiko für Folsäure im Plasma (HR 10,5; 95% CI 1,32–83,4; p = 0,026) und Cobalamin im Plasma (HR 2,12; 95% CI 0,63-7,25; p = 0,116) (Ben Fradj, 2021).

Die zirkulierenden Konzentrationen von Folat, Folsäure und Folat kataboliten p-Aminobenzoylglutamat (p-aminobenzoylglutamate) und p-Acetamidobenzoylglutamat (p-acetamidobenzoylglutamate) wurden bei der Diagnose bei 2024 Patienten mit Darmkrebs im Stadium I-III aus europäischen und US-amerikanischen Kohortenstudien gemessen. Es wurden keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen Folat-, p-Aminobenzoylglutamat- und p-Acetamidobenzoylglutamat-Konzentrationen und Rezidiv, Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben beobachtet. Bei Patienten mit nachweisbaren Folsäurekonzentrationen (n = 296) wurde jedoch ein höheres Rezidivrisiko für jede zweifache Erhöhung der Folsäure beobachtet (HR 1,31, 95% CI 1,02 bis 1,58). Es wurden keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen Folsäurekonzentrationen und dem Gesamtüberleben und dem krankheitsfreien Überleben gefunden (Geijsen, 2021).

## **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 oder einen Progress 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 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, Dolatkhah 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, Stevens VL, Weinstein SJ, Albanes D 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, Janowicz A, Dziadziuszko R, Jassem J 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, Hammar N, Walldius G, Jungner I 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, Armel S, Kim YI, Narod SA 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, Esmaeil Akbari M, Sadeghi M, Ameri F, Eini-Zeinab H 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, Selhub J, Rosner BA, Willett WC 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. Fu H, Zeng J, Liu C, Gu Y, Zou Y, Chang H. Folate Intake and Risk of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Digestive diseases and sciences*. 2021; 66(7): 2368-2379. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s10620-020-06525-7>
  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, Kampman E, Aben KK, Buchner FL 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. Gu Y, Zeng J, Zou Y, Liu C, Fu H, Chang H. Folate Intake and Risk of Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Nutr Cancer*. 2021. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2021.1973518>
24. Qin T. Folic acid supplements and colorectal cancer risk: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports*. 2015; 5(1). doi:10.1038/srep12044
25. Neuhauser 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
26. Chau R, Dashti SG, Ait Ouakrim D, Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C 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

27. 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
28. Moazzen S, Dolatkhah R, Tabrizi JS, Shaarbafi J, Alizadeh BZ, de Bock GH 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
29. Passarelli MN, Barry EL, Rees JR, Mott LA, Zhang D, Ahnen DJ 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
30. Van Guelpen B, Gylling B, Harlid S, Winkvist A, Brenner H, Buchanan DD 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>
31. 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>
32. Wang F, Wu K, Li Y, Song R, Wu Y, Zhang X et al. Association of folate intake and colorectal cancer risk in the postfortification era in US women. *The American journal of clinical nutrition*. 2021a; 114(1): 49-58. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqab035>
33. Khodavandi A, Alizadeh F, Razis AFA. Association between dietary intake and risk of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nutrition*. 2021; 60(4): 1707-1736. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00394-020-02332-y>
34. Wang K, Zhang Q, Yang J. The effect of folate intake on ovarian cancer risk: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2021b; 100(3): e22605. doi:<https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000022605>



35. Khairan P, Sobue T, Eshak ES, Zha L, Kitamura T, Sawada N et al. Association of B vitamins and methionine intake with the risk of gastric cancer: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*. 2021. doi:<https://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-21-0224>
36. Geijsen AJMR, Ulvik A, Gigic B, Kok DE, van Duijnhoven FJB, Holowatyj AN 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>
37. Ben Fradj MK, Ouanes Y, Hadj-Taeib S, Mrad Dali K, Bibi M, Jmal K et al. Prognostic Significance of Plasma Folate and Cobalamin Concentrations in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Prospective Cohort Study. *Cancer investigation*. 2021; 39(3): 240-250. doi:<https://dx.doi.org/10.1080/07357907.2020.1839760>
38. Geijsen AJMR, Kok DE, Van Duijnhoven FJB, Van Zutphen M, Wesselink E, Kampman E et al. Circulating folate and folic acid concentrations: Associations with colorectal cancer recurrence and survival. *JNCI cancer spectrum*. 2021; 4(5): pkaa051. doi:<http://dx.doi.org/10.1093/JNCICS/PKAA051>
39. 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
40. Ishiguro L, Yang M, Sohn KJ, Streutker CJ, Grin A, Croxford R 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
41. 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

42. 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.
43. Ebbing M, Bonna KH, Nygard O, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE 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
44. 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.