

## Faktenblatt: Folsäure

Juli 2023

### 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.

### 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 Gesamt-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 dem Risiko für ein rezeptorpositives 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 histologisch invasiven und Hormonrezeptor positiven Tumoren (Houghton, 2019).

Im "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 ein höheres Progressionsrisiko für Patienten mit einem erhöhten Folsäurespiegel (HR 10,5; 95% CI 1,32–83,4; p = 0,026) und tendenziell auch erhöhtem Cobalamin Spiegel im Plasma (HR 2,12; 95% CI 0,63-7,25; p = 0,116) (Ben Fradj, 2021).

Die zirkulierenden Konzentrationen von Folat, Folsäure und Folatkataboliten (p-aminobenzoylglutamate und p-acetamidobenzoylglutamate) wurden bei Diagnosestellung bei 2024 Patienten mit Darmkrebs im Stadium I-III aus europäischen und US-amerikanischen Kohortenstudien gemessen. Es konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen Folat-, p-Aminobenzoylglutamat- und p-Acetamidobenzoylglutamat-Konzentrationen mit Rezidivhäufigkeit, Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben beobachtet werden. 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 sowie 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 Tumorinzidenz 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. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
  5. 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.
  6. 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.
  7. 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).
  8. Roswall N, Olsen A, Christensen J, Dragsted LO, Overvad K, Tjonneland A. Micronutrient intake and breast cancer characteristics among postmenopausal women. *Eur J Cancer Prev*. 2010; 19(5): 360-365.
  9. 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).
  10. 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.