

# **Die Bedeutung ketogener Diäten in der Onkologie**

-

## **ein systematisches Review**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Maximilian Römer**

**geboren am 20.09.1997 in Halle (Saale)**

**Gutachter**

- 1. Frau Prof. Dr. Jutta Hübner, Jena**
- 2. Frau Prof. Dr. Anna Kipp, Jena**
- 3. Herr Prof. Dr. Franz-Josef Prott, Wiesbaden**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 09.01.2023**

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
Zusammenfassung .....	3
1. Einleitung .....	5
1.1 Definition ketogener Diäten.....	5
1.2 Definition und Stoffwechsel der Ketonkörper .....	6
1.3 Überblick über die postulierten Wirkmechanismen einer ketogenen Diät .....	8
1.4 Definition des Warburg Effektes und die Bedeutung von Glucose für Tumorzellen .....	9
1.4.1 Bedeutung des Warburg Effektes für die ATP Produktion .....	9
1.4.2 Theorien zur Bedeutung des Warburg Effektes für die Biosynthese.....	10
1.4.3 Einflüsse des Warburg Effektes auf das Tumormikromilieu.....	11
1.4.4 Theorien zur Beeinflussung intra- und extrazellulärer Signalwege durch den Warburg Effekt.....	12
1.5 Der Ketonkörpermetabolismus von Tumorzellen .....	13
1.6 Synergistische Effekte zwischen einer ketogenen Diät und anderen onkologischen Therapieansätzen .....	15
1.7 Evidenz aus präklinischen Untersuchungen für die Effektivität einer KD bei onkologischen Erkrankungen.....	16
2 Ziele der Arbeit.....	18
3 Publierte Originalarbeit.....	19
3.1 The use of ketogenic diets in cancer patients: a systematic review .....	19
3.2 Supplementary Information .....	20
4 Diskussion.....	21
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Analyse und Beantwortung der zentralen Fragen des Reviews.....	21
4.2 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien.....	25
4.3 Methodische Limitationen dieses systematischen Reviews .....	27
4.4 Bedeutung der Ergebnisse für die klinische Praxis .....	28
4.5 Bedeutung für die medizinische Forschung .....	29
5 Schlussfolgerungen.....	31
6 Literatur- und Quellenverzeichnis.....	32
7 Anhang.....	38
7.1 SIGN Checklisten der eingeschlossenen, randomisierten kontrollierten Studien	38
7.2 SIGN Checklisten der eingeschlossenen, kontrollierten Studien .....	44

7.3 Danksagung.....	48
7.4 Ehrenwörtliche Erklärung.....	49

## Abkürzungsverzeichnis

Acetyl-CoA	Acetyl-Coenzym A
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (Datenbank)
CENTRAL	Central Register of Controlled Trials (Datenbank)
CT	controlled trial
EMBASE	Excerpta Medica Database (Datenbank)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	EORTC Core Quality of Life questionnaire
EPOC	Effective Practice and Organisation of Care
FFM	fettfreie Masse
FM	Fettmasse
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzym A
IGF	Insulin-like growth factor 1
KD	ketogene Diät
MAD	modifizierte Atkins Diät
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Datenbank)
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
PICO	Population-Intervention-Comparison-Outcome
PSADT	PSA Doubling Time
PsycINFO	Eigename der elektronischen Datenbank der American Psychological Association

PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
RCT	randomized controlled trial
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechtsidentitäten werden dabei, soweit für die Aussage erforderlich, ausdrücklich mitgemeint.

## **Zusammenfassung**

### **Wissenschaftlicher Hintergrund und aktueller Forschungsstand**

Die grundlegenden theoretischen Erkenntnisse, die als Rationale für den Einsatz ketogener Diäten bei Tumorpatienten dienen, existieren bereits seit dem 20. Jahrhundert. Seit den ersten Studien im Jahr 1941 gab es eine große Zunahme an präklinischen und klinischen Arbeiten auf diesem Gebiet. Da auch heute die Behandlung von onkologischen Patienten noch mit vielen Nebenwirkungen einhergeht und eine Heilung der Betroffenen, gerade in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, oft nicht möglich ist, sind zusätzliche Therapieansätze sowohl für Patienten als auch für die Behandelnden sehr attraktiv. Da die Studien auf dem Gebiet der ketogenen Diäten jedoch oft mit methodischen Problemen behaftet sind und vor allem kontrollierte Studien zu dieser Thematik erst seit wenigen Jahren zur Verfügung stehen, mangelt es aktuell an robuster Evidenz zum Einsatz dieser Intervention in der Praxis.

### **Fragestellung und Ziele**

Gibt es aktuell Evidenz dafür, dass eine ketogene Diät bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen zur Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte führt? Das Ziel dieser Arbeit ist es, zu dieser Fragestellung die Gesamtheit der vorhandenen Erkenntnisse zusammenzuführen und die Studien, aus denen diese stammen, kritisch zu bewerten. Weiterhin sollen aber auch Risiken und Nebenwirkungen, die mit einer solchen Diät einhergehen, analysiert und gegen die möglichen positiven Effekte abgewogen werden. Damit soll eine Rationale für oder gegen den Einsatz derartiger Interventionen in der onkologischen Praxis abgeleitet und die zentrale Reviewfrage beantwortet werden.

### **Methodik**

Zur Klärung der zentralen Fragen dieser Arbeit wurde als Format ein systematisches Review gewählt. Es erfolgte eine extensive Suche der fünf Datenbanken (Medline (Ovid), CINAHL (EBSCO), EMBASE (Ovid), Cochrane CENTRAL and PsycINFO (EBSCO)) nach klinischen Studien mit patientenrelevanten Resultaten. Weiterhin wurde eine Handsuche in den Quellenverzeichnissen der identifizierten Literatur durchgeführt. Die Auswahl der Publikationen erfolgte nach vorher definierten Kriterien und der Fluss der Studien in diesem Prozess wurde in dieser Arbeit visualisiert. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien und die kritische Analyse ihrer methodischen Qualität sind in diesem Werk dargestellt.

## **Ergebnisse und Diskussion**

Es wurden insgesamt 45 relevante Veröffentlichungen zum klinischen Einsatz ketogener Diäten identifiziert und eingeschlossen. Neben sechs Übersichtsarbeiten sind dabei 39 Publikationen, die die Daten von 765 Patienten darstellen, analysiert wurden. Drei dieser Studien sind randomisiert, kontrollierte Arbeiten und zwei weitere kontrollierte Studien. Alle 32 weiteren Veröffentlichungen weisen keine Kontrollgruppe auf. In diesen Arbeiten wurde eine Vielzahl an unterschiedlichen Outcomeparametern betrachtet, die mit verschiedenen Messinstrumenten erhoben wurden. Zur Beantwortung der Fragen dieses Werkes erfolgte eine Fokussierung auf folgende Ergebnisse: Einfluss einer ketogenen Diät auf den Verlauf der onkologischen Grundkrankheit, Umsetzbarkeit und Adhärenz, Einfluss auf die Lebensqualität sowie Nebenwirkungen. Es fand sich im Rahmen dieses Reviews keine ausreichende Evidenz für eine Verbesserung des Überlebens oder einer positiven Beeinflussung des Verlaufes onkologischer Krankheiten durch eine ketogene Diät. Die Adhärenz war zwischen den einzelnen Studien variabel und wurde in einem Teil der Selbigen nicht analysiert. Jedoch zeigte sich in der Mehrzahl der Fälle eine erhebliche Abbruchquote. Evidenz für einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten ist aktuell nicht ausreichend vorhanden. Insgesamt fand sich eine relevante Anzahl an Nebenwirkungen aller Art in den Studien, in denen jene erfasst wurden. Diese waren von überwiegend milder bis moderater Intensität. In vielen Studien wurden die Nebenwirkungen der Diät jedoch nicht erfasst. Die Analyse der methodischen Qualität der eingeschlossenen Arbeiten zeigte teilweise erhebliche Defizite, mit einem entsprechend hohen Risiko für eine Verzerrung der Resultate. Weiterhin fand sich ein hohes Maß an Heterogenität zwischen den einzelnen Arbeiten in Bezug auf die Population, Intervention und gewählte Methodik. Aus diesen Gründen und dem Mangel an hochwertigen Studien war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

## **Schlussfolgerungen**

Auf Basis der gegenwärtigen Datenlage kann der Einsatz ketogener Diäten im Rahmen der klinischen Routineversorgung onkologischer Patienten nicht empfohlen werden. Es gibt derzeit keine robuste Evidenz für positive Effekte, jedoch eine Vielzahl möglicher Risiken, die bedacht werden müssen. Auf Grund des Mangels an belastbaren Daten wäre allerdings eine methodisch hochwertige, klinische Studie, mit ausreichender Power, nötig, um zu einem finalen Urteil über den Nutzen ketogener Diäten für onkologische Patienten zu gelangen.

## 1. Einleitung

### 1.1 Definition ketogener Diäten

Der Begriff der ketogenen Diät (KD) wurde 1921 von Dr. Russell Wilder geprägt, der erstmals eine Diät mit hohem Fett und niedrigem Kohlenhydratanteil als Therapie für Patienten mit Epilepsie entwickelt hat. Ziel dieser Ernährungsform ist es, den Körper zur Produktion von Ketonkörpern anzuregen und damit einen dem Fasten ähnlichen metabolischen Zustand herzustellen. Zu diesem Zweck soll der tägliche Kalorienbedarf in einer Art gedeckt werden, bei der 4 Gramm Fett je 1 Gramm aufgenommene Proteine und Saccharide zugeführt werden. Bei diesem Vorgehen spricht man von einer ketogenen Ratio von 4:1, welche die klassische ketogene Diät kennzeichnet. Daraus resultiert, dass der tägliche Kalorienbedarf zu etwa 90% aus Fett, zu 6% aus Protein und zu 4% aus Kohlenhydraten gedeckt wird. (Wilder 1921)

Neben einer ketogenen Ratio von 4:1 wird teilweise auch ein Verhältnis von 3:1 der klassischen ketogenen Diät zugerechnet.

Weitere Formen dieser Diät mit einer geringeren ketogenen Ratio werden oft unter dem Begriff der modifizierten ketogenen Diät zusammengefasst. Dieser Begriff ist nicht einheitlich definiert, so dass teilweise auch Diäten mit lediglich reduzierter Kohlenhydrataufnahme, sogenannte kohlenhydratarme Diäten, dieser Kategorie zugeordnet werden, obgleich diese nicht zur Bildung erhöhter Ketonkörperspiegel führen.

Eine weitere Form der ketogenen Ernährung mit erheblicher Bekanntheit ist die modifizierte Atkins Diät (MAD). Bei der MAD handelt es sich um eine modifizierte Form der ursprünglichen Atkins Diät. Jene ursprüngliche Form war lediglich als diätetische Maßnahme zur Gewichtsreduktion konzipiert und weniger restriktiv bezüglich der Aufnahme von Sacchariden. Die MAD hingegen legt einen vermehrten Fokus auf das Begrenzen der täglichen Kohlenhydrataufnahme auf zehn bis maximal zwanzig Gramm pro Tag. Sie ist damit dennoch insgesamt weniger restriktiv als eine klassische KD. (Chen und Kossoff 2012) Die hohe Bekanntheit dieser Diät basiert unter anderem darauf, dass sie wie auch die klassische KD effektiv bei der Therapie von Epilepsien im Kindesalter ist. (Aubin 2012, Sourbron et al. 2020)

## 1.2 Definition und Stoffwechsel der Ketonkörper

Der Begriff der Ketonkörper umfasst als Sammelbezeichnung die Substanzen 3-Hydroxybutyrat, Acetoacetat und Aceton.

Diese Verbindungen können im Rahmen des als Lynen-Zyklus bezeichneten Stoffwechselweges vor allem in den Mitochondrien der Leber synthetisiert werden. In deutlich geringerem Umfang sind aber auch weitere Organe, wie Herz, Hirn und Nieren zur Synthese dieser Stoffe befähigt. (McGarry und Foster 1980)

Dabei wird zunächst aus zwei Molekülen Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) durch die Acetyl-CoA-Acetyltransferase Acetoacetyl-CoA gebildet. Unter Nutzung der HMG-CoA Synthase und eines weiteren Moleküls Acetyl-CoA ergibt sich dann das Zwischenprodukt HMG-CoA (3-Hydroxy-3Methyl-Glutaryl-CoA). Das Enzym HMG-CoA Lyase spaltet dieses Zwischenprodukt dann in den Ketonkörper Acetoacetat und Acetyl-CoA.

Acetoacetat kann anschließend im Zytosol durch die 3-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase und unter Umwandlung von NADH/H<sup>+</sup> zu NAD<sup>+</sup> (Nicotinamidadenindinukleotid) zu 3-Hydroxybutyrat reduziert werden.

Die Bildung von Aceton aus Acetoacetat hingegen erfolgt spontan. Diese Substanz wird überwiegend über die Lunge abgeatmet, kann aber auch teilweise zu Pyruvat, Lactat oder Acetat verstoffwechselt werden. Lediglich Acetoacetat und 3-Hydroxybutyrat stellen für den Körper relevante Energiequellen dar, wobei 3-Hydroxybutyrat der Ketonkörper mit der höchsten Konzentration im Blut ist. (Glew 2010)

Das für die Synthese von Ketonkörpern benötigte Acetyl-CoA wird überwiegend aus dem Abbau von Fettsäuren mittels beta-Oxidation in der Leber gewonnen. Jedoch werden geringere Mengen auch aus dem Leucin-, sowie Phenylalanin-Tyrosin Stoffwechsel eingespeist. (Laffel 1999) Während bei hohen Glucose- und Insulin-Spiegeln im Körper das resultierende Acetyl-CoA vorwiegend in den Citrat Zyklus eingespeist wird, folgt bei Mangel an Glucose und Insulin eine niedrigere Aktivität des Citratzyklus mit folgender Akkumulation von Acetyl-CoA, das dann für die Synthese von Ketonkörpern zur Verfügung steht.

Die Stoffwechselwege zur Bildung von Ketonkörpern, sowie die Lipolyse, welche die benötigten Vorläufersubstanzen freisetzt, werden durch Insulin supprimiert. Folglich werden sie durch den Abfall des Insulinspiegels, wie er beim Fasten oder bei geringer bis fehlender Kohlenhydrataufnahme auftritt, aktiviert. Bei Abfall der

Insulinkonzentration kommt es zur Enthemmung der hormonsensitiven Lipase sowie der HMG-CoA Synthase. Weiterhin wird die Acetyl-CoA Carboxylase und damit die Lipogenese als konkurrierender Stoffwechselweg gehemmt. Außerdem wirkt auch Glukagon auf die Ketogenese stimulierend. (Fukao et al. 2004)

Der Abbau von Ketonkörpern kann verschiedensten, extrahepatischen Geweben als Energiequelle dienen. Insbesondere Herz- und Skelettmuskulatur sowie Nieren und Hirn beginnen bereits nach relativ kurzer Zeit, Ketonkörper als Energiequelle zu nutzen. Bei niedrigen Glucosespiegeln kann das Gehirn bis zu 70% seines Energiebedarfes über Ketonkörper decken und damit seinen Glucosebedarf deutlich verringern. (McGarry und Foster 1980) Die nötigen Anpassungsprozesse, die dem Körper erlauben, den größten Teil seines Energiebedarfes aus Fettsäuren und daraus synthetisierten Ketonkörpern zu decken, dauern im Normalfall etwa eine Woche. (Westman et al. 2007)

Die Aufnahme von Ketonkörpern in extrahepatische Gewebe erfolgt mit Hilfe von Monocarboxylattransportern, die auch Lactat und Pyruvat transportieren können. (Halestrap 2012) Im Rahmen der Ketolyse erfolgt dann der Abbau zu Acetyl-CoA, das anschließend im Citratzyklus verstoffwechselt wird und so in die Atmungskette eingespeist werden kann.

Die Ketolyse beginnt dabei im Mitochondrium durch das Enzym 3-Hydroxybutyrat Dehydrogenase, welches die Umwandlung von 3-Hydroxybutyrat zu Acetoacetat unter Bildung von NADH/H<sup>+</sup> aus NAD<sup>+</sup> katalysiert. Acetoacetat und Succinyl-CoA werden anschließend durch die 3-Ketosäure-CoA-Transferase 1, das Schlüsselenzym der Ketonkörperverstoffwechslung, in Acetoacetyl-CoA und Succinat umgewandelt. Acetoacetyl-CoA wird daraufhin durch die Acetyl-CoA-Acetyltransferase 1 in zwei Moleküle Acetyl-CoA umgewandelt, die dann über den Citratzyklus in die Atmungskette eingespeist werden können. (Chang et al. 2013)

### **1.3 Überblick über die postulierten Wirkmechanismen einer ketogenen Diät**

Es existieren multiple Theorien, die sich mit der Frage beschäftigen, ob und warum ketogene Diäten einen vorteilhaften Effekt auf die Prognose von Krebspatienten haben könnten. Diese Überlegungen können in Form von vier Hypothesen zusammengefasst werden:

1. Tumorzellen benötigen für ihr Wachstum Glucose und erhalten durch den Abbau selbiger einen erheblichen Wachstumsvorteil.
2. Ketonkörper können von Tumorzellen nicht effektiv als Energiequelle genutzt werden und hemmen deren Wachstum.
3. Die Wirkung onkologischer Behandlungen wird durch Kombination mit einer ketogenen Diät, durch synergistische Effekte, verstärkt.
4. Die Anwendung einer ketogenen Diät führt zu einer besseren Verträglichkeit anderer, parallel durchgeführter, onkologischer Therapien.

Die erste dieser Thesen wird in der Literatur häufig als Grundlage für den Einsatz einer ketogenen Diät bei onkologischen Patienten angeführt. Als Erklärung für die besondere Bedeutung des Kohlenhydratmetabolismus für Tumorzellen werden verschiedene Besonderheiten im Energiestoffwechsel dieser Zellen genannt.

Damit sich hieraus jedoch ein Angriffspunkt für eine KD ergibt, ist noch die Annahme nötig, dass es mit Hilfe einer KD möglich ist, dem Tumor, durch verringerte Blutglucosespiegel, die Glucose weitgehend zu entziehen. Damit soll es möglich sein, mit dessen Energiegewinnung zu interferieren, um die Wachstumsvorteile dieser Zellen zu minimieren. (Hay 2016) Die Basis für diese Annahme sind mehrere präklinische und klinische Studien, die eine Verringerung der Blutglucosespiegel durch Anwendung einer KD nachweisen konnten. (Woolf et al. 2015, Urbain et al. 2017) Derartige Ergebnisse ließen sich jedoch nicht in allen Arbeiten finden. Insbesondere bei der Anwendung einer KD ohne Kaloriendefizit zeigten sich wiederholt weitgehend unveränderte Blutglucosewerte. (Seyfried et al. 2003)

Im Folgenden werden die Besonderheiten im Energiestoffwechsel von Tumorzellen angeführt, die häufig unter dem Begriff des Warburg Effektes zusammengefasst werden und die Grundlage für die erste These bilden.

## **1.4 Definition des Warburg Effektes und die Bedeutung von Glucose für Tumorzellen**

Im Jahre 1920 wurde von Otto Warburg und Kollegen die Beobachtung gemacht, dass Tumorzellen deutlich mehr Glucose aufnehmen als umgebendes Gewebe, das nicht tumorös verändert ist. Außerdem stellten sie fest, dass auch in Gegenwart von Sauerstoff beim Glucoseabbau in Tumorzellen erhebliche Mengen an Laktat produziert werden. (Warburg 1925) Diese Entdeckungen, sowie Warburgs Hypothese, dass eine mitochondriale Dysfunktion für diese Veränderungen und auch die Entstehung des Tumors selbst ursächlich sein könnte, werden teilweise unter dem Begriff des Warburg Effektes zusammengefasst. Im Folgenden soll mit diesem Begriff jedoch lediglich die verstärkte Nutzung der anaeroben Glykolyse durch Tumorzellen bezeichnet werden.

Diese Besonderheit im Zellstoffwechsel der Tumorzellen führt zu verschiedenen Auswirkungen, denen teilweise eine erhebliche Bedeutung für das Proliferationspotential des Tumors zugesprochen wird.

### **1.4.1 Bedeutung des Warburg Effektes für die ATP Produktion**

Die anaerobe Glykolyse der Tumorzellen hat, pro Mol Glucose, eine deutlich geringere Energieausbeute als ein vollständiger Abbau selbiger über die Atmungskette. (Vander Heiden et al. 2009) Jedoch erfordert eine solche Verstoffwechslung eine adäquate Sauerstoffversorgung, die nicht allen Tumorzellen zur Verfügung steht. Weiterhin laufen die Reaktionen der anaeroben Glykolyse um einen Faktor von 10-100 schneller ab, so dass sich pro Zeiteinheit betrachtet, eine vergleichbare oder sogar höhere Energieausbeute ergeben kann. (Shestov et al. 2014)

Damit ist auch bei Vorhandensein von ausreichend Sauerstoff die Glykolyse mit Lactatproduktion ein Stoffwechselweg, der zur Deckung eines stark erhöhten Energiebedarfes, insbesondere kurzfristig, gut geeignet ist und auch in Kombination mit anderen Stoffwechselwegen eingesetzt werden kann. (Epstein et al. 2014)

Dennoch ist der ATP Bedarf von proliferierenden Tumorzellen für sich betrachtet nur begrenzt geeignet, um die Bedeutung der anaeroben Glykolyse für das Tumorstadium zu belegen. Denn verschiedenen Modellrechnungen weisen darauf hin, dass der Energieverbrauch zwar durch Wachstum und Teilung der Zellen deutlich erhöht wird, andererseits aber durch das Herunterregulieren normalerweise

vorhandener zellulärer Funktionen, erhebliche Mengen an Energie eingespart werden können. (Lunt und Vander Heiden 2011)

#### **1.4.2 Theorien zur Bedeutung des Warburg Effektes für die Biosynthese**

Als weitere Theorie bezüglich der Bedeutung des Warburg Effektes für das Wachstum von Tumorzellen wird angeführt, dass die vermehrte Glucose Aufnahme für anabole Prozesse im Rahmen der Biosynthese benötigt wird. (Vander Heiden et al. 2009)

So wird postuliert, dass die Glucose als Kohlenstoffquelle für die Synthese von Lipiden, Nucleotiden und Proteinen dient, indem verschiedene, von der Glykolyse abzweigende Stoffwechselwege und ihre Enzyme, wie die Phosphoglycerat Dehydrogenase, verstärkt aktiviert werden. (Locasale et al. 2011)

Aber auch die Theorie, dass die erhöhte Verstoffwechslung von Glucose vor allem der Generierung von Reduktionsäquivalenten in Form von NADPH (Nicotinamidadenindinukleotidphosphat) über den Pentosephosphatweg dient, ist weit verbreitet. Insbesondere, da vor allem die Lipidsynthese eine große Menge an Reduktionsäquivalenten benötigt. (Vander Heiden et al. 2009)

Außerdem ist für den vollständigen Abbau von Glucose eine Vielzahl von zytoplasmatischen und mitochondrialen Proteinen nötig. Durch einen verstärkten Einsatz der anaeroben Glykolyse kann die benötigte Menge an Enzymen reduziert werden, so dass die begrenzte Biosynthesekapazität der Zelle für andere Aufgaben zur Verfügung steht. Entsprechend könnte dadurch die Wachstums- und Teilungsgeschwindigkeit der Zellen maximiert werden. (Molenaar et al. 2009)

Alle diese Theorien, zur Bedeutung des Warburg Effektes für die Biosynthese von Tumorzellen, weisen jedoch verschiedene Schwachstellen auf, die im Folgenden dargestellt werden sollen.

Im Rahmen der anaeroben Glykolyse mit Lactatproduktion kann die Glucose nicht als Kohlenstoffquelle genutzt werden, da dieser in Form von Lactat aus der Zelle wieder abtransportiert wird. Weiterhin wird bei diesem Stoffwechselweg kein Nettogewinn an Reduktionsäquivalenten realisiert. (Lunt und Vander Heiden 2011) Dementsprechend kann Glucose nur dann für die Generierung von Biomasse genutzt werden, wenn diese eben nicht unter Lactatbildung verstoffwechselt wird. Eben jener vermehrte Abbau im

Rahmen der anaeroben Glykolyse ist jedoch die charakteristische Besonderheit der Tumorzellen.

Weiterhin sind Mitochondrien nicht nur für die Energiegewinnung von Zellen von Bedeutung, sondern auch für die Biosynthese. Unter anderem zweigen aus dem Citratzyklus eine Vielzahl von Stoffwechselwegen ab, die für anabole Aufgaben benötigt werden. (Carracedo et al. 2013) Entsprechend limitiert ist die mögliche Einsparung von Mitochondrien durch einen verstärkten Einsatz der anaeroben Glykolyse.

Außerdem erfordert auch die anaerobe Glykolyse eine große Menge an Enzymen, so dass etwa die Hälfte aller metabolisch aktiven Proteine und bis zu zehn Prozent des gesamten Proteoms von Tumorzellen aus Enzymen, die diesem Stoffwechselweg dienen, bestehen. (Madhukar et al. 2015) Dadurch wird das Argument, dass durch Einsatz der anaeroben Glykolyse der Bedarf der Zelle an Proteinen zur Energiegenerierung vermindert wird, entschieden entkräftet.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es derzeit keine überzeugenden Belege dafür gibt, dass die Bedeutung der anaeroben Glykolyse für die Biosynthese in Tumorzellen diese für derartig entartete Zellen unverzichtbar macht.

### **1.4.3 Einflüsse des Warburg Effektes auf das Tumormikromilieu**

Eine weitere Theorie zur Bedeutung der anaeroben Glucoseverstoffwechslung für Tumorzellen ist eine; für den Tumor günstige Beeinflussung von dessen Mikroumgebung. Tumorzellen stehen bezüglich der Aufnahme von Glucose unter anderem in Konkurrenz zu Stroma-, sowie Immunzellen, da diese sich in ihrer unmittelbaren Nähe befinden. Es gibt Daten, die nahelegen, dass in einer solchen Situation Zellen mit einer schnelleren, wenn auch weniger effizienten Energieproduktion, einen entscheidenden Wachstumsvorteil haben könnten. (Pfeiffer et al. 2001) So dient die vermehrte Glucoseaufnahme nicht nur der Verstoffwechslung durch die Krebszellen selbst, sondern den tumorinfiltrierenden Leukozyten wird dadurch auch Substrat zur Energiegewinnung entzogen. Damit wird ihre Funktionsfähigkeit eingeschränkt und folglich unter anderem die Fähigkeit der T Zellen, das Tumorwachstum zu limitieren und aberrante Zellen zu zerstören, negativ beeinflusst. (Chang et al. 2015)

Weiterhin wurde die mit der anaeroben Glykolyse einhergehende Ansäuerung des Tumormikromilieus als einer der Faktoren identifiziert, der die lokale Invasivität von Tumorzellen erhöhen kann. (Estrella et al. 2013)

Allerdings ist auch in isolierten Zellkulturen, bei denen Interaktionen mit anderen Zellen entsprechend keine Rolle spielen, die anaerobe Glykolyse maligner Zellen meist massiv erhöht. (Molenaar et al. 2009) Außerdem gibt es Studien, die darauf hindeuten, dass die Bevorzugung anaerober Glykolyse bereits in sehr frühen Stadien der Tumorentstehung als Folge verschiedener Mutationen von Onkogenen auftritt, bevor es überhaupt zu invasiven Prozessen kommt. (Ying et al. 2012)

Die hier präsentierten Daten legen damit nahe, dass die anaerobe Glykolyse einen für den Tumor günstigen Einfluss auf das Mikromilieu haben könnte. Jedoch zeigen sie auch, dass diese metabolische Besonderheit sich auch dann ausbildet, wenn keine Nicht-Tumorzellen in der Umgebung vorhanden sind. Daraus folgt, dass die positive Beeinflussung der Mikroumgebung nicht die Ursache für die vermehrte Laktatproduktion, bedingt durch Selektion entsprechender Zellen, sein kann.

#### **1.4.4 Theorien zur Beeinflussung intra- und extrazellulärer Signalwege durch den Warburg Effekt**

Im Rahmen der hochregulierten, anaeroben Glykolyse werden pleiotrope Effekte auf verschiedenste, intrazelluläre Regulationsmechanismen und Signalwege postuliert.

Im Rahmen der anaeroben Glykolyse kommt es unter anderem zu Auswirkungen auf das Redoxpotential der Mitochondrien und damit auch auf die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Die Regulierung der Menge an ROS ist für Zellen von entscheidender Bedeutung, da erhöhte Spiegel Zellmembranen, Nukleinsäuren und viele weitere Zellbestandteile schädigen können. Jedoch kann auch eine deutliche Verringerung der ROS ungünstige Effekte für die Zellproliferation haben, in dem unter anderem Tyrosin-Phosphatasen und die Phosphatase PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) inaktiviert werden. Ein für Tumorzellen günstiger Einfluss auf dieses Gleichgewicht, durch die anaerobe Glykolyse, wird von einigen Autoren als Argument für die Bedeutung dieses Stoffwechselweges angeführt. (Sena und Chandel 2012)

Auch epigenetische Veränderungen stehen in Zusammenhang mit dem Vorhandensein von Nährstoffen, sowie dem Redoxpotential der Zellen. Durch Veränderung in der Acetylierung und Deacetylierung der DNA kann die Genexpression in Abhängigkeit von metabolischen Veränderungen reguliert werden. (Wellen und Thompson 2012) Entsprechend vermuten einige Autoren, dass die anaerobe Glykolyse bedeutenden Einfluss auf intrazelluläre Signale und insbesondere die Genexpression in Tumorzellen hat. (Liberti und Locasale 2016)

Da es sich hierbei jedoch um äußerst breit gefächerte und unspezifische Auswirkungen handelt, ist es zweifelhaft, inwieweit derartige Hypothesen tatsächlich einen konkreten Vorteil des Warburg Effektes für die Tumorzellen erklären können. Neben der mangelnden Spezifität der Folgen dieser Signalkaskaden, ist auch die experimentelle Überprüfung solcher Thesen schwierig, da es hierbei eine Vielzahl an möglichen Einflussfaktoren gibt. (Liberti und Locasale 2016) Folglich liegen bisher keine überzeugenden Beweise vor, die derartige Theorien in Bezug auf intrazelluläre Signalwege bestätigen könnten.

Weitere Theorien stützen sich auch auf die Beeinflussung extrazellulärer Signalwege. Neben einer Reduktion des Blutglucosespiegels zeigte sich im Rahmen der Anwendung von KDs in verschiedenen Studien auch eine Reduktion der Insulin- und IGF-1 (Insulin-like growth factor-1) Spiegel im Blut. (Mavropoulos et al. 2009)

Da Insulin- und IGF-Rezeptor abhängigen Signalwegen eine erhebliche Bedeutung für das Tumorstadium beigemessen wird, (Bowers et al. 2015) handelt es sich hierbei um einen weiteren Mechanismus, mit dem eine KD das Fortschreiten onkologischer Erkrankungen günstig beeinflussen könnte. Allerdings mangelt es auch hier bisher an klinischen und präklinischen Arbeiten, die einen praxisrelevanten Effekt einer solchen Beeinflussung durch eine KD nachweisen könnten.

## **1.5 Der Ketonkörpermetabolismus von Tumorzellen**

Ein weiteres Argument für die Effektivität einer KD bei Tumorleiden stellt die zweite; der unter 1.3 präsentierten Hypothesen dar. Diese besagt, dass Tumoren Ketonkörper nicht oder nur unzureichend verstoffwechseln können. Einige Autoren gehen sogar noch weiter und vertreten die Annahme, dass Ketonkörper das Tumorstadium hemmen. Diese These wird vor allem damit begründet, dass bei verschiedenen Tumorentitäten eine verringerte Mitochondrienmasse, geringere Mengen an Enzymen

der Atmungskette und funktionseinschränkende Mutationen dieser Stoffwechselwege nachgewiesen wurden. (Feichtinger et al. 2011, Simonnet et al. 2003)

Tumorzellen mit derartig eingeschränkter Funktion können Ketonkörper weniger effektiv zur Energiegewinnung nutzen. Entsprechend kann die Reduktion der Glucose, die diese Zellen hauptsächlich verstoffwechseln, in Kombination mit einer Erhöhung der Konzentration an Ketonkörpern das Wachstum derartiger Tumoren hemmen. (Aminzadeh-Gohari et al. 2017)

Ein Teil der Autoren nimmt auf Grund dieser Daten sogar an, dass Tumorzellen grundsätzlich keine Ketonkörper verstoffwechseln könnten, da es ihnen an der benötigten metabolischen Flexibilität mangle. (Seyfried et al. 2011)

Diese Annahme kann jedoch mittlerweile als eindeutig widerlegt betrachtet werden, denn es gibt auch mehrere Arbeiten, die zeigen, dass maligne Zellen durchaus hohe Level an funktionalen Mitochondrien exprimieren können. Entsprechend sind diese deutlich weniger auf die Verstoffwechslung von Glucose angewiesen als bisher angenommen wurde. (Gogvadze et al. 2010, Feichtinger et al. 2018)

Mittlerweile existieren auch eine Reihe von Studien, in denen nachgewiesen wurde, dass Tumorzellen Ketonkörper erfolgreich aufnehmen und metabolisieren können. (Huang et al. 2016, Sauer und Dauchy 1983, Shakery et al. 2018, De Feyter et al. 2016)

Weiterhin gibt es auch Publikationen, in denen gezeigt werden konnten, dass eine Erhöhung der Konzentration von Ketonkörpern keinen hemmenden Einfluss auf das Wachstum von malignen Zellen hat. (Bartmann et al. 2018)

Eine weitere Hypothese, die angeführt wird, um zu belegen, dass Tumorzellen Ketonkörper nur eingeschränkt nutzen können, basiert darauf, dass sich insbesondere bei rapid wachsenden Tumoren oft Areale mit mangelhafter Sauerstoffversorgung finden. (Gogvadze et al. 2010) Da Ketonkörper jedoch nur in Anwesenheit von ausreichenden Mengen an Sauerstoff effektiv zur Energiegewinnung über die Atmungskette eingesetzt werden können, wären maligne Zellen in derartigen Arealen, unabhängig von der Funktionalität ihrer Mitochondrien, theoretisch nur eingeschränkt zur Nutzung von Ketonkörpern als Energiequelle befähigt. Ob derartige Überlegungen jedoch tatsächlich praktische Relevanz haben, bleibt fraglich, da es aktuell an Studien mangelt, die entsprechende Effekte belegen könnten.

## **1.6 Synergistische Effekte zwischen einer ketogenen Diät und anderen onkologischen Therapieansätzen**

Die dritte, der unter 1.3 präsentierten Hypothesen geht davon aus, dass es synergistische Effekte zwischen klassischen onkologischen Therapieansätzen, vor allem Strahlen- und Chemotherapie, sowie einer KD gibt.

So ist einer der wesentlichen Wirkmechanismen der Radiotherapie die Erzeugung von Sauerstoffradikalen und anderen reaktiven Sauerstoffverbindungen. (Sonveaux 2017) Einige Autoren gehen davon aus, dass eine KD zu einer Erhöhung des oxidativen Stresses in Krebszellen führt und damit diese Zellen vulnerabler für die Auswirkungen einer Strahlentherapie macht. Auch wenn es Studien gibt, die diese Hypothese stützen (Ji et al. 2020), gibt es auch andere Arbeiten, die nachweisen konnten, dass die Menge an ROS in Krebszellen durch eine KD teilweise sogar reduziert werden kann (Stafford et al. 2010). Entsprechend wenig überzeugend ist dieser Erklärungsversuch.

Auch die Resultate, die mit derartigen Ansätzen in präklinischen Studien erreicht wurden, sind äußerst heterogen. Es gibt einige Studien, die zu dem Ergebnis kamen, dass eine KD die Empfindlichkeit von Tumorzellen für eine Strahlentherapie erhöht. (Abdelwahab et al. 2012) Jedoch gibt es ebenso Arbeiten, die keine derartigen Effekte nachweisen konnten. (Bartmann et al. 2018) Dementsprechend schwierig ist es, hier zu einem allgemeingültigen Urteil zu kommen. Die Annahme jedoch, dass eine ketogene Diät die Effektivität einer gleichzeitigen Strahlentherapie grundsätzlich erhöht, lässt sich mit den aktuell verfügbaren Daten nicht belegen.

Da Chemotherapeutika über eine Vielzahl an Mechanismen das Tumorwachstum hemmen, ist es noch einmal deutlich schwieriger eine allgemeine Aussage darüber zu treffen, ob es synergistische Effekte zwischen einer KD und einer Chemotherapie gibt. Die derzeitige Datenlage erlaubt lediglich festzuhalten, dass die Kombination einer KD mit speziellen, zielgerichteten Therapien einen positiven Effekt haben kann (Rieger et al. 2014, Hopkins et al. 2018). Aktuell mangelt es hier jedoch noch an ausreichend präklinischen und klinischen Studien, um allgemeingültige Aussagen treffen zu können. Außerdem existieren bisher nicht ausreichend valide Daten, um die Kombination bestimmter Chemotherapieregime mit einer KD empfehlen zu können.

## **1.7 Evidenz aus präklinischen Untersuchungen für die Effektivität einer KD bei onkologischen Erkrankungen**

Da die letzte der vier unter 1.3 angeführten Hypothesen sich mit präklinischen Studien nur sehr begrenzt untersuchen lässt, wird an dieser Stelle auf eine Darstellung der ohnehin sehr beschränkten Datenlage zu dieser Thematik verzichtet. Die Ergebnisse klinischer Arbeiten zu dieser Hypothese und insbesondere die Auswirkungen einer KD auf das Auftreten von Tumorkachexie, sowie die möglichen Nebenwirkungen der ketogenen Diät selbst, sind im Hauptteil dieser Arbeit analysiert wurden.

Die im Vorfeld unter 1.3 angeführten Hypothesen zeigen eine Vielzahl möglicher Wirkmechanismen einer ketogenen Diät gegen Tumorerkrankungen auf. Im Folgenden soll der Fokus auf einer Zusammenfassung der Resultate präklinischer Studien zur tatsächlichen Effektivität einer KD bei malignen Prozessen liegen.

Es gibt bereits eine nicht unerhebliche Anzahl an präklinischen Untersuchungen zur Effektivität einer KD bei maligne entarteten Zellen, die an Zell- oder Tiermodellen durchgeführt wurden. Jedoch zeigte sich bei der Auswertung der Ergebnisse dieser Studien in Reviews und Metaanalysen ein erhebliches Maß an Heterogenität (Li et al. 2021).

Dennoch wurde in einer Metaanalyse von Li und Kollegen eine knapp signifikant erhöhte Überlebenszeit im Tiermodell festgestellt, wenn eine KD anstelle einer normalen Fütterung gewählt wurde. Dabei zeigte sich ein stärkerer Effekt, wenn eine KD mit höherer ketogener Ratio eingesetzt wurde. In derselben Arbeit wurde auch der Effekt einer KD auf das Gewicht und Volumen der Tumoren abgeschätzt. Die Resultate der Berechnungen implizieren, dass auch hier die KD einen positiven Effekt haben könnte. (Li et al. 2021)

In einer anderen Arbeit zur gleichen Thematik von Weber et al. kamen die Autoren nach Analyse von insgesamt 57 präklinischen Studien am Tiermodell zu dem Ergebnis, dass 60% der Studien einen anti-Tumor-Effekt nachweisen konnten. Allerdings zeigte sich nicht nur in 17% der Studien kein Effekt, sondern 10% der Studien zeigten sogar ein beschleunigtes Tumorwachstum. In weiteren 10% der Studien war keine Aussage über den Effekt auf den Tumor möglich, da es an einer geeigneten Kontrollgruppe mangelte und 3% der analysierten Studien haben überhaupt keine Daten zum Tumorwachstum enthalten. Auf Grund der heterogenen Resultate schlussfolgerten die Autoren, dass der zu erwartende Effekt einer KD auf

einen Tumor, nicht nur von der Art des Tumors, sondern auch von dessen Subtyp, den konkreten genetischen Alterationen der einzelnen Tumorzellen und sogar dem Auftreten paraneoplastischer Syndrome abzuhängen scheint. (Weber et al. 2020)

Im Gegensatz zu den theoretischen Überlegungen zum Wirkmechanismus ketogener Diäten und den daraus abgeleiteten Hypothesen, die eine allgemeine Wirksamkeit bei sämtlichen Tumoren erwarten lassen, legen diese Ergebnisse nahe, dass die Realität erheblich komplexer ist. Es existieren eine Vielzahl von Einflussfaktoren, die darüber entscheiden, ob eine KD einen positiven Effekt auf eine maligne Erkrankung haben kann. Dementsprechend sind selbst bei verschiedenen Patienten mit der gleichen Tumorentität, bei Applikation der gleichen KD, sehr verschiedene Resultate möglich. Insgesamt ist die präklinische Studienlage weder ausreichend, einen eindeutigen tumorsuppressiven Wirkmechanismus zu identifizieren, noch einen antineoplastischen Effekt ketogener Diäten zu beweisen.

## 2 Ziele der Arbeit

Dieses systematische Review dient vor allem der Beantwortung der Frage:

*Führt eine ketogene Diät bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen zur Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte?*

Um eine Antwort auf diese Fragestellung geben zu können, ist es das Ziel, dieses Werkes, in Form einer systematischen Übersichtsarbeit, alle Studien mit patientenrelevanten Endpunkten zum Thema ketogene Diäten in der Onkologie zusammenzustellen und zu analysieren. Dabei liegt der Fokus auf der Untersuchung möglicher positiver Einflüsse auf patientenrelevante Endpunkte. Auf dieser Grundlage wurden die folgenden Teilfragen formuliert:

*Hat die Anwendung einer ketogenen Diät einen positiven Einfluss auf das Überleben von onkologischen Patienten?*

*Ist die Umsetzung einer ketogenen Diät für onkologische Patienten realistisch?*

*Kommt es durch eine ketogene Diät zu einer Verbesserung der Lebensqualität der onkologischen Patienten?*

*Wird durch eine ketogene Diät das Körpergewicht und die Körperzusammensetzung von onkologischen Patienten günstig beeinflusst?*

*Sind im Rahmen einer ketogenen Diät Nebenwirkungen und ungünstige Effekte für onkologische Patienten zu erwarten?*

Mithilfe der Erfassung aller verfügbaren Informationen, deren Zusammenstellung und der Bewertung des Verzerrungsrisikos in den vorhandenen Studien soll die Reviewfrage beantwortet und der aktuelle Stand der Forschung zu diesem Gebiet, sowie das Für und Wider einer ketogenen Diät für onkologische Patienten, in der klinischen Praxis beurteilt werden. Damit sollen sowohl Ärzte, die onkologische Patienten betreuen, als auch die Patienten selbst, bei ihrer Entscheidung über den möglichen Einsatz einer ketogenen Diät unterstützt werden.

Weiterhin soll mit diesem systematischen Review auch die Evidenzgrundlage für mögliche weitere sowie bereits bestehende Empfehlungen, die im Rahmen der S3 Leitlinie „Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer PatientInnen“ (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2021) enthalten sind, ausgebaut werden.

### **3 Publierte Originalarbeit**

#### **3.1 The use of ketogenic diets in cancer patients: a systematic review**

The use of ketogenic diets in cancer patients: a systematic review, Maximilian Römer<sup>1</sup>, Jennifer Dörfler<sup>1</sup>, Jutta Huebner<sup>1</sup>, Clinical and Experimental Medicine, 21, 501-536, 2021

1 Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07747 Jena; Germany



# The use of ketogenic diets in cancer patients: a systematic review

Maximilian Römer<sup>1</sup> · Jennifer Dörfler<sup>1</sup> · Jutta Huebner<sup>1</sup>

Received: 9 February 2021 / Accepted: 26 March 2021 / Published online: 3 April 2021  
© The Author(s) 2021

## Abstract

Ketogenic diets are a widely known, yet controversial treatment for cancer patients. In this review, we summarize the clinical evidence for anti-tumor effects, as well as the effects on anthropometry, quality of life, adverse events and adherence in cancer patients. In April 2019, a systematic search was conducted searching five electronic databases (EMBASE, Cochrane, PsychInfo, CINAHL and Medline) to find studies analyzing the use, effectiveness and potential harm of a ketogenic diet in cancer patients of any age as sole or complementary therapy. From all 19,211 search results, 46 publications concerning 39 studies with 770 patients were included in this systematic review. The therapy concepts included all forms of diets with reduced carbohydrate intake, that aimed to achieve ketosis for patients with different types of cancer. Most studies had a low quality, high risk of bias and were highly heterogeneous. There was no conclusive evidence for anti-tumor effects or improved OS. The majority of patients had significant weight loss and mild to moderate side effects. Adherence to the diet was rather low in most studies. Due to the very heterogeneous results and methodological limitations of the included studies, clinical evidence for the effectiveness of ketogenic diets in cancer patients is still lacking.

**Keywords** Humans · Metabolism · Ketogenic diet · Low-carbohydrate diet · Carbohydrate-restricted · Cancer

## Abbreviations

KD	Ketogenic diet
RCT	Randomized controlled trial
CT	Controlled trial
PSADT	Prostate-specific antigen doubling time
PFS	Progression-free survival
PCS	Physical component summary
MCS	Mental component summary
SF-12	Short Form (12) Health Survey
QoL	Quality of life
HNC	Head and neck cancer
FM	Fat mass
FFM	Fat-free mass
AE	Adverse events
SoC	Standard of care
DLT	Dose-limiting toxicity
CTCAE	NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events
OS	Overall survival

## Introduction

Current cancer treatment is largely based on surgery, radiation and chemotherapy. Despite the advances in these fields and the implementation of targeted therapies and immune checkpoint inhibitors, many cancer patients still suffer from a poor prognosis and search for alternative or complementary treatments. Since there is a growing recognition of the impact of dietary interventions on human health [1], many cancer patients try to optimize their diet to improve their prognosis and reduce treatment-associated side effects [2].

For these patients and professionals alike, the ketogenic diet (KD) is compelling due to its success in treating epilepsy [3] and its theoretical foundation. The proposed anti-tumor effect relies on Warburg's observation, that cancer cells prefer anaerobic glycolysis, even in the presence of oxygen [4]. Further, cancer cells use glycolysis for rapid cell proliferation [5] and the formation of metastases [6]. Hence, KDs, which are high in fat and low in carbohydrates [7], try to reduce the amount of glucose in the body, that the cancer cells can utilize [8, 9]. The exact ratio of macronutrients differs between the specific variations of this diet [10]. Probably, the most renowned adaption of this diet is a 4:1 fat-to-carbohydrate + protein ratio [7]. Such an approach was used successfully in cellular and animal studies [11,

✉ Maximilian Römer  
maximilian.roemer@uni-jena.de

<sup>1</sup> Klinik Für Innere Medizin II, Hämatologie Und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07747 Jena, Germany

12]. Nonetheless, there were also contradicting studies that showed that there are cancer cell lines, which can utilize fatty acids and ketone bodies [13–16].

Our aim in this review was to systematically assess whether the results from in vitro studies translated to clinical evidence of anti-tumor efficiency and further analyze the impact that a KD has on the quality of life and anthropometry of the patients.

## Method

### Criteria for including and excluding studies in the review

Inclusion and exclusion criteria are listed in Table 1 based on a PICO model. According to the recommendations of the Cochrane Effective Practice and Organization of Care (EPOC) systematic reviews, review and meta-analyses, randomized controlled studies (RCT), non-randomized controlled studies (CT), uncontrolled studies (process monitoring, uncontrolled before–after studies and time series analyses) and observational studies were included [17]. We additionally included case series and case studies, due to the low number of publications on this topic. Criteria for rejecting studies were primary prevention, gray literature, other publication types than primary investigation/report (e.g., comments, letters, abstracts) or precancerous conditions if the results of the patients with cancer were not reported separately. Additionally, studies were excluded if they reported no patient-centered outcomes (laboratory parameters, except PSA which was considered as a surrogate parameter for

tumor progression of prostate cancer). Language restrictions were made to English and German.

### Study selection

A systematic research was conducted using five databases (Medline (Ovid), CINAHL (EBSCO), EMBASE (Ovid), Cochrane CENTRAL and PsycINFO (EBSCO)) in April 2019. For each of these databases, a complex search strategy was developed, consisting of a combination of MeshTerms, keywords and text words in different spellings connected to cancer and ketogenic diets. The detailed search string is provided in online resource 1. The search string was highly sensitive, since it was largely unrestricted by filters for study or publication type. After importing the search results into End-Note X9, all duplicates were removed and a title–abstract screening was carried out by two independent reviewers (MR, JD). In case of disagreement, consensus was made by discussion. After that, all full texts were retrieved and screened again independently by both reviewers. When title and abstract did not have sufficient information for screening purposes, a full-text copy was retrieved as well. Additionally, bibliography lists of all retrieved articles were manually screened for relevant studies. Such studies were included if they provided a comprehensive description of the study. The study flow during this process is presented in Fig. 1.

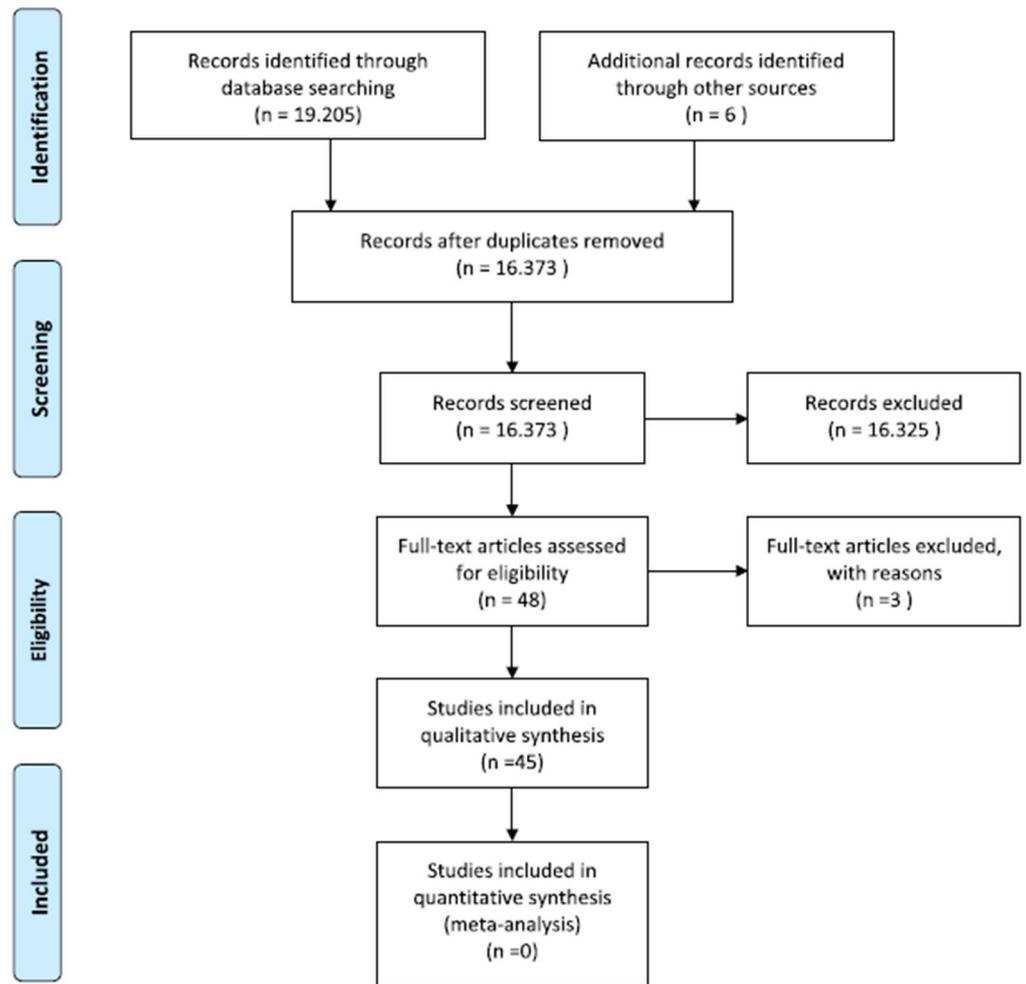
### Assessment of risk of bias and methodological quality

All characteristics were assessed by two independent reviewers (MR, JD). In case of disagreement, a third reviewer was consulted (JH) and consensus was made by discussion.

**Table 1** Inclusion and exclusion criteria based on a PICO model

PICO	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Patient	Cancer patients (all entities and stages)	Patients with precancerous conditions or carcinoma in situ Primary prevention Preclinical studies
Intervention	Every intervention based on a ketogenic diet No restrictions regarding the type of KD, dose, mode of application KD applied as sole or supplementary treatment	
Comparison	All possible control groups (active control, placebo, standard/guideline/usual care)	
Outcome	Mortality (overall survival) Morbidity (progression-/disease-free interval, tumor response) Patient-reported outcomes (i.e., quality of life or other important psychological outcomes like psychological well-being, fatigue, as well as physical and mental adverse effects) Weight and body composition Toxicity and adverse events (CTCAE)	
Others	Language: German and English Full publication	Gray literature (conference articles, abstracts, letters, ongoing studies, unpublished literature, etc.) Full text not available in German or English

**Fig. 1** Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses flow chart displaying the study selection process



### Risk of bias and methodological quality

The risk of bias of the included RCTs and CTs was analyzed with the SIGN-Checklist [18] for controlled trials version 2.0. The AMSTAR-2 instrument for systematic reviews was used for reviews and systematic reviews. Other study types were analyzed based on the Cochrane Risk of Bias tool [19]. Further, these studies were rated with the Oxford criteria. Additional criteria concerning methodology were size of population, application of power analysis, adequacy of statistical tests (e.g., control of premises or multiple testing) and selective outcome reporting (report of all assessed outcomes with specification of statistical data as the *p*-value) as well as possible conflicts of interest.

### Data synthesis

No studies were suitable for a pooled analysis; hence, only a narrative analysis can be presented here.

### Data extraction

Data extraction was performed by one reviewer (MR) and controlled by two independent reviewers (JD, JH). As a template for data extraction, the evidence tables from the national Guideline on Complementary and Alternative Medicine in Oncological Patients of the German Guideline Program in Oncology (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/english-language/>) were used. Due to a large overlap in studies included in the systematic reviews, only the data from the individual studies, which were included in the systematic reviews, were extracted. Extraction was limited to data from primary literature and other sources, which provided a comprehensive description of the study, meeting the inclusion criteria.

## Results

The systematic search revealed 19,205 results. Six studies were added by hand search. At first, duplicates were removed leaving 16,373 studies. After screening title and abstract, 48 studies remained to complete review. Finally, 45 publications were analyzed in this review, including 5 SR, 1 review and additionally 5 publications on 3 RCTs, 2 controlled studies and 33 single-arm studies and case reports, presented in 32 publications. All in all, 765 patients were described in 39 publications.

### Characteristics of included studies

Concerning the RCTs and CTs, 322 patients were included and 250 of them were analyzed, due to 72 drop-outs. The mean age of patients (only reported in 3 studies) ranged from 44.8 to 66.3 years and the range of age from 38 to 76 years (reported in 1 study). One publication only reported the median age, which was 72 years. A total of 156 (62%) participants were female and 94 (38%) were male. Concerning the studies with a fixed duration of intervention, the extent of the diet ranged from 3 to 6 months.

In the single-arm studies and case series, a total of 443 patients were included and analyzed. The age of the included patients ranged from 3 to 92 years. Information about the gender of the included patients could be obtained for 370 of the 443 patients. Out of these 370 participants, 184 (50%) were female and 186 (50%) were male. Duration of the dietary intervention in these studies reached from a single, 3 h long, application of parenteral nutrition [20] to a single case with more than 31 months of oral KD [21].

The KDs prescribed in the included studies varied extensively between studies (see Table 6 for details concerning the prescribed diets) were in most articles not described in adequate detail, and the majority did not utilize standardized dietary protocols. Furthermore, the methods used for assessing ketone body levels and diet compliance varied widely, with some studies not measuring them at all.

### Excluded studies

A list of the studies excluded after full-text screening and the reasons for exclusion are presented in online resource 2.

### Risk of bias in included studies

The methodical quality of the included RCTs and CTs was rated according to the SIGN checklists [18], and the results are presented in Table 2. Other study types were analyzed based on the Cochrane Risk of Bias tool [22], with the results presented in Table 3. These studies were further rated

based on the Oxford criteria. These results and additional comments on methodology are provided in Table 4.

### Efficacy of the ketogenic diet

The study characteristics and all relevant results reported in the included RCTs and CTs are presented in Table 5. Similar information concerning the included single-arm studies and case reports is presented in Table 6.

### Survival and disease progression

#### Results from RCTs and CTs

Overall survival was only analyzed in one RCT [23]. In this study, the overall survival (OS) for a subgroup of patients with neoadjuvant treatment for breast cancer was significantly higher in the intervention group ( $p=0.04$ ). However, no data for the entire study population are presented, which also consisted of patients with metastatic disease.

One RCT assessed the effects of the diet on prostate-specific antigen doubling time (PSADT) as a surrogate parameter for progression of disease [24]. Per protocol, there was no between-group difference concerning the PSADT ( $p=0.446$ ). Only in post hoc exploratory analysis with adjusting for multiple baseline covariates and proposed hemoconcentration, a significantly increased PSADT could be found.

#### Results from single-arm studies and case reports

Only five of these studies compared reported and expected survival, which was derived from historical controls [25–29]. In one study [25], two of the patients were analyzed and their survival was comparable with the expected survival, similar to another study where all of the different subgroups of patients had an OS in line with the historical controls [28]. Two other studies [26, 27] found a numerically better than expected survival. However, no statistical analysis was performed. One study, however, reported a lower-than-expected survival for the patients receiving a KD [29].

Another study compared the subgroup of patients, who received bevacizumab salvage treatment while on a KD with other patients treated with bevacizumab in the same hospital, who did not receive a KD. There was no difference in median progression-free survival (PFS) ( $p=0.38$ ) [30].

Even though most studies reported on tumor stability and progression, the results were highly heterogeneous and the tools and methods used for this assessment were only reported in a minority of them in adequate detail. Furthermore, there was no analysis for statistical significance of the findings.

**Table 2** Risk of bias in the included RCTs and CTs according to the SIGN checklist

Reference	Study type	Standardized rating of risk of bias	Additional comments on methodology	Evidence level (Oxford)
Freedland et al. [24]	RCT	Rating according to SIGN Positive: 4 points Uncertain: 2 points Negative: 3 points Overall quality: acceptable	PRO: in accordance with the ethical guidelines of the US Common Rule; randomization stratified by center and BMI; compliance surveilled in arm A with weekly urine ketone measurement; comprehensive and adequate analysis including the most important factors; power analysis Contra: small sample size; no possibility for separation of the effects of weight loss and carbohydrate deficit; no information about approval by the ethics committee; no intention to treat analysis	1b–
Khodabakhshi et al. [23]	RCT	Rating according to SIGN Positive: 3 points Uncertain: 3 points Negative: 2 points Overall quality: acceptable	PRO: study protocol approved by responsible research institute; power analysis; groups are comparable Contra: small sample size, especially concerning the subgroup of neoadjuvant-treated patients; no survival analysis for the whole study population, only for subgroup of neoadjuvant-treated patients; unclear if intention to treat analysis was actually performed, since only information about patients that completed the study is given; duration of follow-up for survival analysis is longer than timeframe from start of patient enrollment to submission of the article	2b–
Cohen et al. [32, 42, 56]	RCT	Rating according to SIGN Positive: 4 points Uncertain: 2 points Negative: 3 points Overall quality: acceptable	PRO: compliance surveilled in arm A with weekly urine ketone measurement; inclusion of the demographic characteristics as covariates during analysis; power analysis; groups are comparable; study approved by the local institutional review board Contra: no adjustment for multiple testing; no intention to treat analysis; high drop-out; possible side effects are not mentioned	2b
Klement et al. [33]	CT	Rating according to SIGN Positive: 3 points Uncertain: 1 point Negative: 0 points Overall quality: acceptable	PRO: compliance surveilled in arm A with weekly beta-hydroxybutyrate blood measurement and patient questioning; analysis including the most important factors using linear mixed effects model; groups are comparable; study approved by the ethics committee Contra: small sample size, especially in arm A; no possibility for separation of the effects of ketogenic diet and amino acid supplementation; low objectively measured diet adherence using blood beta-hydroxybutyrate levels (69%)	3b
Ok et al. [34]	CT	Rating according to SIGN Positive: 3 points Uncertain: 0 points Negative: 1 point Overall quality: acceptable	PRO: study protocol approved by responsible institutional review board; groups are comparable Contra: small sample size; no possibility for separation of the effects of carbohydrate deficit and smaller but more frequent servings per day in intervention group; no power analysis; high drop-out; short follow-up	3b

RCT: randomized controlled trial; CT: non-randomized controlled trial; SIGN checklist: Scottish Intercollegiate Guidelines Network Methodology: Checklist 2: Randomized Controlled Trials

An exception is the study of Fine et al. [31], which reported that patients with stable disease or partial remission on PET scan after the diet exhibited significantly higher dietary ketosis than those with progressive disease ( $n=4$ ,  $p=0.018$ ).

## Feasibility and adherence

### Results from RCTs and CTs

Out of the included 322 patients, which were included in

**Table 3** Risk of bias in the included single-arm studies and case reports according to the Cochrane risk of bias tool

Study	RSQ	AC	BPP	BOA	IOD	SR	OSB
Champ et al. [45]	–	–	–	–	+	+	+
Fearon et al. [44]	–	–	–	–	+	+	+
Fine et al. [31]	–	–	–	–	+	+	+
Jansen and Walach [54]	–	–	–	–	+	+	–
Klement and Sweeney [41]	–	–	–	–	+	+	+
Martin-McGill et al. [35]	–	–	–	–	–	+	–
Martin-McGill et al. [49]	–	–	–	–	+	+	–
Rieger et al. [30]	–	–	–	–	+	+	–
Schmidt et al. [36]	–	–	–	–	–	+	+
Tan-Shalaby et al. [37]	–	–	–	–	–	+	+
van der Louw et al. [29]	–	–	–	–	–	+	+
Woodhouse et al. [28]	–	–	–	?	+	+	+
Zahra et al. KETOLUNG [38]	–	–	–	–	–	+	+
Zahra et al. KETOPAN [38]	–	–	–	–	–	+	+
Bozzetti et al. [48]	–	–	–	–	+	+	+
Schwartz et al. [39]	–	–	–	–	+	+	+
Zuccoli et al. [46]	–	–	–	–	+	+	+
Tóth and Clemens [47]	–	–	–	–	+	+	+
Bozzetti et al. [20]	–	–	–	–	+	+	+
Branca et al. [57]	–	–	–	–	+	+	+
Nebeling et al. [40]	–	–	–	–	+	+	+
Rossi-Fanelli et al. [43]	–	–	–	–	+	+	+
Schroeder et al. [58]	–	–	–	–	+	+	+
Artzi et al. [21]	–	–	–	–	+	+	+
Iyikesici [26]	–	–	–	–	+	+	+
Iyikesici [27]	–	–	–	–	+	+	+
Strowd et al. [25]	–	–	–	–	+	+	+
Moore [50]	–	–	–	–	+	+	–
Elsakka et al. [59]	–	–	–	–	+	+	+
Schwalb et al. [55]	–	–	–	–	+	+	–
Brünings [60]	–	–	–	–	?	?	?
Brünings [61]	–	–	–	–	?	?	?
Schütz [62]	–	–	–	–	?	?	?

the 5 studies 72 drop-outs occurred (24.7%). From the 72 drop-outs, 38 (53%) were part of the intervention group and 34 (47%) of the control group [23, 24, 32–34].

### Results from single-arm studies and case reports

Feasibility and diet adherence was analyzed in 13 studies. In total, 84 out of 139 patients (60%) were able to continue the diet for the duration of the intervention [21, 25, 28–31, 35–40].

### Quality of life

Cohen et al. used the physical component summary (PCS) and mental component summary (MCS) out of the Short Form (12) Health Survey (SF12) questionnaire to measure

the quality of life (QoL) and functioning of the patients. After adjusting for baseline values and chemotherapy score, the PCS score was significantly better in the KD group. There were no significant between-group differences concerning the MCS score [32].

QoL was measured in 4 studies using the EORTC QLQ-C30 questionnaire [29, 36, 37, 41]. The results were overall inconsistent, but most often reporting stable or decreasing QoL [29, 36, 41].

### Changes in body weight

#### Results from RCTs and CTs

All 3 RCTs reported a significant higher weight loss in the KD group than in the control group [23, 24, 42]. Freedland

**Table 4** Risk of bias in the included single-arm studies and case reports rated with the Oxford criteria

Reference	Study type	Standardized rating of risk of bias	Additional comments on methodology	Evidence level (Oxford)
Champ et al. [45]	Retrospective single-arm clinical study	–	PRO: study approved by responsible institutional review board, adherence checked with urine and blood ketone bodies measurements Contra: small sample size, no standardized KD, no possibility for separation of the side effects caused by KD and concurring radio-chemotherapy	4
Fearon et al. [44]	Crossover study	–	PRO: study approved by local hospital ethical committee, crossover design to minimize confounding by covariates Contra: small sample size, no wash-out period resulting in possible carryover effects, extremely short duration of intervention	4
Fine et al. [31]	Prospective single-arm pilot study	–	PRO: study approved by responsible committee on clinical investigations, adherence checked with written food-recall records and blood ketone bodies measurements Contra: small sample size, no standardized KD, no possibility for separation of the effects caused by KD and weight loss	4
Jansen and Walach [54]	Systematic, prospective cohort study	–	PRO: Contra: small sample size, number of observations for the majority of the variables reported insufficient to perform a reliable statistical analysis; no standardized KD, no information about an approval by the responsible ethics committee; no information about the occurrence of side effects; potential conflict of interest: the first author is a shareholder of the company, that patients were specifically informed about as a source for ketogenic food	4
Klement and Sweeney [41]	Prospective Case reports	–	PRO: study approved by institutional ethics review board, adherence checked with food diaries written by the patients and monitoring of ketone levels in urine and blood Contra: very small sample size, no standardized KD, no possibility for separation of the effects caused by KD and radio(chemo)therapy	4

**Table 4** (continued)

Reference	Study type	Standardized rating of risk of bias	Additional comments on methodology	Evidence level (Oxford)
Martin-McGill et al. [35]	Randomized, mixed methods, feasibility study	–	PRO: study approved by local research ethics committee, adherence checked with food diaries written by the patients and monitoring of ketone levels in urine and blood; randomized Contra: small sample size, potential conflict of interest: the first author received a PhD studentship of the company, that provided the medium-chain triglyceride nutritional products used in Arm A; two co-authors received salary costs from the same company	4
Martin-McGill et al. [49]	Prospective single-arm pilot study	–	PRO: study approved by local Research, Development and Innovation committee; adherence checked with food diaries written by the patients and monitoring of ketone levels in urine Contra: very small sample size, potential conflict of interest: the first author received a PhD studentship from a company, that produces KD foods and supplements	4
Rieger et al. [30]	Prospective single-arm pilot study	–	PRO: study approved by local institutional review boards of the participating hospitals; adherence checked with nutritional questionnaires and monitoring of ketone levels in urine Contra: relatively small sample size, potential conflict of interest: one of the co-authors is the founder of a company, that produces KD foods and supplements and provided the nutritional packages used in the study; data not stratified by center	4
Schmidt et al. [36]	Prospective, single-arm pilot study	–	PRO: study approved by local ethics committee; adherence checked with patient documenting food intake and monitoring of ketone levels in urine Contra: small sample size, no standardization of KD despite carbohydrate intake	4
Tan-Shalaby et al. [37]	Single-arm prospective feasibility trial	–	PRO: study approved by local Independent Review Board Contra: small sample size, no standardized KD; no possibility for separation of the effects caused by KD and weight loss	4
van der Louw et al. [29]	Prospective single-arm feasibility study	–	PRO: study approved by local medical ethical committee; adherence checked with monitoring of the ketone body levels in the blood Contra: small sample size, no possibility for separation of the effects caused by KD and radio-chemotherapy	4

**Table 4** (continued)

Reference	Study type	Standardized rating of risk of bias	Additional comments on methodology	Evidence level (Oxford)
Woodhouse et al. [28]	Retrospective single-arm feasibility study	–	PRO: study approved by local institutional review board; adherence checked with monitoring of the ketone body levels in the blood Contra: small sample size, no possibility for separation of the effects caused by KD and radio-chemotherapy; retrospective study that only includes patients who achieved ketosis	4
Zahra et al. KETOLUNG [38]	Prospective single-arm phase I clinical trial	–	PRO: study approved by local institutional review board; adherence checked with food diaries written by the patients and monitoring of the ketone body levels in the blood Contra: small sample size, no possibility for separation of the effects caused by KD and radio-chemotherapy	4
Zahra et al. KETOPAN [38]	Prospective single-arm phase I clinical trial	–	PRO: study approved by local institutional review board; adherence checked with food diaries written by the patients and monitoring of the ketone body levels in the blood Contra: small sample size, no possibility for separation of the effects caused by KD and radio-chemotherapy	4
Bozzetti et al. [48]	Single case report	–	PRO: adherence secured, due to parenteral feeding CONTRA: only a single patient analyzed	4
Schwartz et al. [39]	Case Report	–	PRO: study approved by local institutional review board; adherence checked with monitoring of the ketone body levels in the blood CONTRA: extremely small sample size	4
Zuccoli et al. [46]	Case Report	–	PRO: CONTRA: only a single patient analyzed; no possibility for separation of the effects caused by KD and radio-chemotherapy; no systematic assessment of adverse effects	4
Tóth and Clemens [47]	Case report	–	PRO: adherence checked with monitoring of ketone levels in urine CONTRA: only a single patient analyzed; no possibility for separation of the effects caused by KD and radio-therapy; no systematic assessment of adverse effects; no standardized KD	4
Bozzetti et al. [20]	Single-arm prospective Study	–	PRO: power analysis Contra: small sample size; due to dietary intervention of only 3-h results can hardly be translated to the effects of a long-term dietary intervention	4

**Table 4** (continued)

Reference	Study type	Standardized rating of risk of bias	Additional comments on methodology	Evidence level (Oxford)
Branca et al. [57]	Single case report	–	PRO: Contra: only a single patient analyzed; no assessment of adverse effects	4
Nebeling et al. [40]	Case reports	–	PRO: study approved by local institutional review board; adherence checked with food diaries and monitoring of the ketone body levels in blood and urine Contra: small sample size; no systematic assessment of adverse effects; no possibility for separation of the effects caused by KD and radio-chemotherapy	4
Rossi-Fanelli et al. [43]	3-Arm prospective Study	–	PRO: adherence secured, due to parenteral feeding Contra: no assessment of adverse effects	3b
Schroeder et al. [58]	Prospective quantitative study	–	PRO: study approved by local research ethics committee; prospective study Contra: no assessment of adverse effects; no standardized diet; due to dietary intervention lasting only 4 days at most, results can hardly be translated to the effects of a long-term dietary intervention	4
Artzi et al. [21]	Prospective, 2 arm pilot study	–	PRO: study approved by local institutional review board; adherence checked with monitoring of the ketone body levels in the urine Contra: no assessment of adverse effects; small sample size; control group added retrospectively	4
Iyikesici [26]	Single-arm retrospective study	–	PRO: due to the retrospective nature no institutional review board approval required Contra: no standardized diet; no possibility for separation of the effects caused by the KD and the additional treatments, including: polychemotherapy and hyperthermia	4
Iyikesici [27]	Single-arm retrospective study	–	PRO: due to the retrospective nature no institutional review board approval required Contra: no standardized diet; no possibility for separation of the effects caused by the KD and the additional treatments, including: polychemotherapy, hyperbaric oxygen therapy and hyperthermia	4
Strowd et al. [25]	Single-arm study	–	PRO: study approved by institutional review board; adherence checked with monitoring of the ketone body levels in blood and urine Contra: no structured assessment of adverse effects; small sample size	4

**Table 4** (continued)

Reference	Study type	Standardized rating of risk of bias	Additional comments on methodology	Evidence level (Oxford)
Moore [50]	Single case report	–	PRO: Contra: no structured assessment of adverse effects; no possibility for separation of the effects caused by KD and chemotherapy	4
Elsakka et al. [59]	Single case report	–	PRO: study approved by institutional review board Contra: no structured assessment of adverse effects; no possibility for separation of the effects caused by KD and other treatments including surgery, radiation, chemotherapy and other novel treatments	4
Schwalb et al. [55]	Case reports	–	PRO: Contra: small sample size; no structured assessment of adverse effects; no possibility for separation of the effects caused by the KD and the additional novel treatments, including high dose vitamin D, colostrum and multiple food supplements; two of the authors own companies, which produced most of the food supplements used in this trial	4
Brünings [60]	Case reports	–	PRO: Contra: historic study, from a current standpoint outdated and often subjective methods used to assess the effects of the diet	4
Brünings [61]	Case reports	–	PRO: Contra: historic study, from a current standpoint outdated and often subjective methods used to assess the effects of the diet	4
Schulte and Schütz [62]	Case reports	–	PRO: Contra: historic study, from a current standpoint outdated and often subjective methods used to assess the effects of the diet	4

*KD* ketogenic diet

et al. [24] found a weight loss of 12.1 kg in the intervention group, compared to a weight loss of 0.5 kg in the control group ( $p < 0.001$ ) during the 6 months of the diet. The study of Khodabakhshi et al. [23] reported a significantly larger weight loss in the intervention group than in the control group over the course of a 3 month diet with 6.3 kg compared to 1.3 kg, respectively ( $p < 0.001$ ). Over the same 3-month duration Cohen et al. [42] detected a weight loss of 6.1 kg in the intervention group and 3 kg in the control group ( $p < 0.05$ ).

In one of the controlled trials by Ok et al. [34], there were no significant differences in the reduction of body weight between both groups ( $p = 0.475$ ). In the other trial

by Klement et al. [33], only regression coefficients for the changes in body weight were provided. Here, a significantly higher reduction of body weight was reported for the subgroup of breast cancer patients ( $p = 0.00014$ ) and rectal cancer patients ( $p = 0.01$ ). However, in the subgroup of HNC (head and neck cancer) patients the regression coefficient for “Time  $\times$  KD” implied a significant positive effect of the KD on the body weight of the patients ( $p = 0.008$ ) [33].

#### Results from single-arm studies and case reports

Changes in bodyweight were analyzed in 15 studies. A statistical analysis to check for significance was performed

**Table 5** Study characteristics and outcomes reported in the included RCTs and CTs

References	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Freedland et al. [24]	RCT	Included patients N=57 Analyzed patients N=45 Arm A: N=27 Arm B: N=18 Drop-out Arm A: 4 Arm B: 8	Prostate cancer	Median: 72y	Arm A: A low-carbohydrate diet, goal: ( $\leq 20$ g per day), estimated actual carbohydrate intake: 37 g/day; supervision by dietitians by telephone weekly for the first 3 months and then every 2 weeks for the last 3 months Arm B: Control group (no dietary intervention) Duration: 6 months	1. PSADT 2. Weight loss 3. BMI 4. Waist circumference 5. Adverse events	<p><b>1. Per protocol</b>, no difference was found in log-transformed PSADT over the 6-months between arms using a T-test (mean values in LCD vs. control: 21 vs. 15 months, <math>p=0.446</math>)</p> <p><b>Post hoc exploratory analyses</b> of PSADT: after adjusting for key baseline covariates including baseline PSA, pre-study PSADT, treatment received (surgery vs. radiation) and accounting for hemocentration during the study, LCD significantly lowered log-transformed PSADT (28 vs 13 months, <math>p=0.021</math>)</p> <p>2. Significantly higher weight loss in Arm A, than in Arm B: Arm A pretest: 197.5 kg, <math>\Delta</math> from baseline -12.1 kg. Arm B pretest: 196.2 kg, <math>\Delta</math> from baseline -0.5 kg; between-group comparison at the end of the study <math>p&lt;0.001</math></p> <p>3. Significantly higher BMI reduction in Arm A, than in Arm B: Arm A pretest: 29.0 kg/m<sup>2</sup>, <math>\Delta</math> from baseline -3.9 kg/m<sup>2</sup> Arm B pretest: 29.7 kg/m<sup>2</sup>, <math>\Delta</math> from baseline-0.2 kg/m<sup>2</sup>; between-group comparison at the end of the study <math>p&lt;0.001</math></p> <p>4. Significantly higher waist circumference reduction in Arm A, than in Arm B: Arm A pretest: 107.0 cm, <math>\Delta</math> from baseline -11.8 cm Arm B pretest: 110.7 cm, <math>\Delta</math> from baseline-0.5 cm; between-group comparison at the end of the study <math>p&lt;0.001</math></p> <p>5. Similar number of AEs at baseline in both groups: numerically more AEs in Arm A at 3 months (30 vs 19) and slightly more AEs in Arm A at 6 months (19 vs 15); only mild and one moderate AE (nausea) reported</p>

Table 5 (continued)

References	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Khodabakhshi et al. [23]	RCT	Included patients N=77 Analyzed patients N=60 Arm A: N=30 Arm B: N=30 Drop-out Arm A: 10 Arm B:7	Breast cancer	Intervention group: Mean: 44.8 years Control group: Mean:45.2 years	Arm A: Medium-chain triglycerides (MCT) based ketogenic diet (6% calories from Carbohydrates [CHO], 19% protein, 20% MCT, 55% fat); Patients received 500 ml of MCT oil from the Nutricia Company every 2 weeks Arm B: Standard Diet (55% CHO, 15% protein, and 30% fat) Duration: 3 months	1. Overall survival 2. Weight 3. BMI 4. Body fat	1. No data for the whole study population given; significantly prolonged survival in a subgroup of only neoadjuvant patients; log rank test for Kaplan–Meier $p=0.04$ 2. Significantly higher weight loss in Arm A, than in Arm B; Arm A pretest: 71.7 kg, $\Delta$ from baseline—6.3 kg, Arm B pretest: 70.5 kg, $\Delta$ from baseline—1.3 kg; between-group comparison at the end of the study $p<0.001$ 3. Significantly higher BMI reduction in Arm A, than in Arm B; Arm A pretest: 28.47 kg/m <sup>2</sup> , $\Delta$ from baseline 2.57 kg/m <sup>2</sup> Arm B pretest: 28.44 kg/m <sup>2</sup> , $\Delta$ from baseline—0.64 kg/m <sup>2</sup> ; between-group comparison at the end of the study $p<0.001$ 4. Significantly higher reduction of body fat, adjusted for baseline value, in Arm A, than in Arm B; A pretest: 35.8%, $\Delta$ from baseline —6.7%, Arm B pretest: 34.5%, $\Delta$ from baseline—3.7%; between-group comparison at the end of the study $p=0.03$

Table 5 (continued)

References	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Cohen et al. [32, 42, 56]	RCT	Included patients N=73 Analyzed patients N=45 Arm A: N=25 Arm B: N=20 Drop-out Arm A: 12 Arm B: 16	Ovarian cancer, Endometrial cancer	Mean: 60.2 years	Arm A: Ketogenic diet (70% [ $\geq 125$ g]: 25% [ $\leq 100$ g]; 5% [ $< 20$ g] energy per day from fat, protein, and carbohydrates) Arm B: American Cancer Society diet (ACS: high in fiber, low in fat) Individual diet advice from certified dietitians. Weekly e-mails or phone calls. One face-to-face meeting after baseline assessment Duration: 3 months	1. Physical and mental health status 2. Energy level 3. Hunger and satiety, and food cravings 4. Body composition	1. Significant between-group difference in PCS after adjusting for baseline values and chemotherapy status ( $p=0.04$ ), with fat loss added to the model, the effect was no longer significant ( $p=0.064$ ) 2. no significant between-group difference in MCS; only a subgroup of the participants in the intervention group without concurrent chemotherapy reported a statistically significant improvement of 23% in energy level from baseline to 12 weeks ( $p=0.02$ ) 3. significant less cravings for starchy foods and fast-food fats after adjusting for baseline values and chemotherapy status in the intervention group ( $p=0.03$ and $p=0.04$ , respectively) measured with FCI 4. significantly higher reduction of total body mass in Arm A, than in Arm B; Arm A pretest: 81.2 kg, $\Delta$ from baseline $-6.1$ kg; Arm B pretest: 89 kg, $\Delta$ from baseline $-3$ kg; between-group comparison at the end of the study $p<0.05$ significantly higher reduction of total fat mass in Arm A, than in Arm B; Arm A pretest: 37.9 kg, $\Delta$ from baseline $-5.2$ kg, $p<0.05$ , Arm B pretest: 44.1 kg, $\Delta$ from baseline $-2.9$ kg, $p>0.05$ ; between-group comparison at the end of the study $p<0.05$ no significant differences in lean body mass between Arm A and Arm B; Arm A pretest: 43.2 kg, $\Delta$ from baseline $-0.9$ kg, $p>0.05$ , Arm B pretest: 44.9 kg, $\Delta$ from baseline $-0.1$ kg, $p>0.05$ ; between-group comparison at the end of the study $p>0.05$

Table 5 (continued)

References	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Klement et al. [33]	Controlled study	Included patients N=85 Analyzed patients N=81 Arm A: N=20 Arm B: N=61 Drop-out Arm A: 2 Arm B: 2	Rectal cancer, head and neck cancer Breast cancer	From 38 to 76 years	Arm A: ketogenic diet with additional consumption of non-glucogenic amino acids; patients are provided with literature regarding ketogenic diet; opportunity to speak with a dietitian Arm B: control (no dietary intervention); in case of dietary counseling: official recommendations of the German Society for nutrition provided to the patient Duration: as long as the patients received RT (median duration: 35–40 days)	1. Diet adherence 2. Body composition changes	1. subjectively reported by patients: 100% objectively measured using blood BH18 levels: 69% 2. Regression coefficients for body composition changes, according to the linear mixed-effects model. Effects of the KD over time were described with the coefficient "KD x Time" in the study: Rectal cancer patients: Regression coefficient for body weight change in Arm A compared to Arm B: -0.4 kg/week, p=0.011 Regression coefficient for fat-free mass change in Arm A compared to Arm B: 0.0 kg/week, p=0.9467 Regression coefficient for fat mass change in Arm A compared to Arm B: -0.5 kg/week, p=0.00889 HNC patients: Regression coefficient for body weight change in Arm A compared to Arm B: +0.6 kg/week, p=0.00823 Regression coefficient for fat free mass change in Arm A compared to Arm B: +0.4 kg/week, p=0.03423 Regression coefficient for fat mass change in Arm A compared to Arm B: +0.2 kg/week, p=0.3296 breast cancer patients: Regression coefficient for body weight change in Arm A compared to Arm B: -0.3 kg/week, p=0.00124 Regression coefficient for fat free mass change in Arm A compared to Arm B: +0.1 kg/week, p=0.1655 Regression coefficient for fat mass change in Arm A compared to Arm B: -0.4 kg/week, p=8.49×10 <sup>-5</sup>

Table 5 (continued)

References	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Ok et al. [34]	Controlled study	Included patients N = 30 Analyzed patients N = 19 Arm A: N = 10 Arm B: N = 9 Drop-out Arm A: 10 Arm B: 1	Pancreato-biliary cancer	intervention group: Mean: 57.8 years Control group: Mean: 66.3 years	Arm A: Ketogenic diet (3–6%, 14–27%; 70–80% energy per day from carbohydrates, protein, and fat) served as 3 meals and 3 snacks per day Arm B: usual Korean diet (55–65%, 7–20%, 15–30% energy per day from carbohydrates, protein and fat) served as 3 meals per day Duration: Measurement of meal compliance, energy and protein intake: 10 days Measurement of body composition and frequency of meal intake-related problems: till 1 <sup>st</sup> outpatient visit after surgery (mean hospital stay for Arm A = 12 days)	1. Average energy intake rate 2. Average protein intake rate 3. Frequency of meal intake-related problems 4. Body composition	1. Arm A: 61.3%; Arm B: 38.5%; $p < 0.05$ , significant higher in Arm A 2. Arm A: 63.5%; Arm B: 37.7%; $p > 0.05$ , no significant difference 3. Arm A: average number of Problems per person 1.3 Arm B: average number of problems per person 2; $p > 0.05$ , no significant difference 4. No significant differences in the reduction of body weight in Arm A, compared to Arm B; Arm A pretest: 64.6 kg, $\Delta$ from baseline -4 kg, Arm B pretest: 56.2 kg, $\Delta$ from baseline -3.5 kg; between-group comparison at the end of the study $p = 0.475$ significantly less reduction of body cell mass in Arm A, than in Arm B; Arm A pretest: 28.9 kg, $\Delta$ from baseline -1.9 kg; Arm B pretest: 27.4 kg, $\Delta$ from baseline -2.9 kg; between-group comparison at the end of the study $p = 0.049$ ; no significant differences in body fat mass between Arm A and Arm B; Arm A pretest: 18.2 kg, $\Delta$ from baseline -1.1 kg Arm B pretest: 13.7 kg, $\Delta$ from baseline +0.5 kg; between-group comparison at the end of the study $p = 0.086$

PSADT prostate-specific antigen doubling time, AE adverse event, BMI body mass index, PCS physical component summary, MCS mental component summary, FCI food craving inventory, RT radiotherapy, BHB beta-hydroxybutyrate, HNC head and neck cancer

in 8 studies, of which 4 found a significant reduction in bodyweight [30, 36, 37, 41]. Three of these studies found a non-significant decrease in body weight [25, 31, 43] and only Fearon et al. [44] showed a significant increase in body weight.

Out of the remaining seven studies, where no statistical analysis was performed, weight loss during the diet occurred in six studies [38, 39, 45–47], while only one study showed an increase in body weight [48].

One study assessed the change in BMI and reported a median decline of 1.04 kg/m<sup>2</sup>, without checking for significance [28].

## Changes in body composition

### Results from RCTs and CTs

Changes in body composition were analyzed in one RCT and both CTs. The RCT by Cohen et al. found a significant higher reduction of total fat mass in the KD group (−5.2 kg) than in the control group (−2.9 kg), while no significant differences concerning the lean body mass occurred [42].

Klement et al. provided primarily the regression coefficients for the fat mass (FM) and fat-free mass (FFM). In the subgroup of rectal cancer patients, a significantly greater loss of FM occurred in the KD group, without significant differences in FFM. A comparable result was reported in the subgroup of breast cancer patients, who experienced a significant reduction in FM, while the FFM reduction was not significant. However, the 50 kHz phase angle, an indicator for changes in cell mass, also significantly declined in the KD group. In the subgroup of HNC patients, the regression coefficients implied a significant increase in FFM in patients receiving a KD [33].

Ok et al. found a significantly lower reduction in body cell mass in the KD group (−1.9 kg) than in the control group (−2.9 kg), while no significant differences in body fat mass occurred [34].

### Results from single-arm studies and case reports

Two studies analyzed changes in body composition [35, 41]. One study showed a significant FM reduction, without significant reduction in FFM [41], whereas the other study showed no significant effects on body composition [35].

## Adverse events

### Results from RCTs and CTs

Only one RCT [24] and one CT [34] monitored adverse events and only the CT by Ok et al. used a validated tool [34]. In the RCT by Freedland et al. [24], only mild AEs and

one moderate AE (nausea) were reported. The number of AEs was similar at baseline but increased drastically in the KD group (30 vs 19 reported AEs) at 3 months. At 6 months, the number of AEs had subsided back to baseline in the KD group and was again close to the number in the control group at the same time.

Ok et al. [34] assessed the number of meal intake-related problems and postoperative complications. No significant differences between both groups in either of the two categories occurred.

### Results from single-arm studies and case reports

Adverse events were monitored in 19 studies. A validated tool was used in 11 of the 19 studies [26–29, 31, 35, 37, 38, 45, 46]. Since many studies combined KD with standard of care (SoC) chemotherapy and/or radiation therapy, it was often not possible to determine the cause of the reported AEs. Most of the AEs were mild to moderate. The most common AEs include: fatigue [31, 45], constipation [29, 31], diarrhea [29, 35] as well as nausea and vomiting [29, 35]. Further reported AEs were: deep venous thrombosis, asymptomatic hypoglycemia, nephrolithiasis, leg cramps, dyspepsia, dry mouth, hyperuricemia, hyperlipidemia, pedal edema, anemia, neutropenia and febrile neutropenia, thrombocytopenia, halitosis, pruritus, hypoglycemia, hyperkalemia, hypokalemia, hypomagnesemia, flu-like symptoms, low carnitine, hallucinations, allergic reaction, wound infection, headaches and neuropathy [26–31, 35–39, 45–50].

Even though most AEs were mild to moderate, there were also DLTs (dose-limiting toxicity) like CTC/AE (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events) grade 3 dehydration, grade 4 hyperuricemia [38] and a case of grade 5 neutropenia, resulting in the death of the patient [26].

## Discussion

### Summary of main results

The basic idea of using a KD to prohibit cancer growth relies on the Warburg hypothesis and successful animal and cell culture studies. However, clinical evidence demonstrating a beneficent effect on survival and anti-tumor efficiency is still lacking.

The RCT conducted by Freedland et al. [24] failed to detect a significant anti-tumor effect in per-protocol analysis and an effect was only visible in a strongly adjusted exploratory analysis. Only Khodabakhshi et al. [23] found a significantly longer OS of the neoadjuvant treated subgroup of breast cancer patients. But said data are only presented as a Kaplan–Meier plot, without any further information, despite a *p* value of 0.04 and the claim of a higher survival rate in

**Table 6** study characteristics and outcomes reported in the included single-arm studies and case reports

Reference	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Champ et al. [45]	Retrospective single-arm clinical study	Analyzed patients N = 53 Arm A: N = 6 Arm B: N = 47	Glioblastoma multiforme	From 34 to 62 years	Arm A: self-administered KD Arm B: unspecified standard American diet Duration: 3–12 months	1. Adverse events 2. Bodyweight	1. 2 patients with grade 1 constipation, 4 patients with grade 1 fatigue, 1 patient with grade 2 fatigue, 1 patient with deep venous thrombosis during treatment, 1 patient with asymptomatic hypoglycemia, 1 patient with nephrolithiasis no grade 3 and higher toxicities or symptomatic hypoglycemia 2. weight loss on non-calorie-restricted KD: 1 to 27lbs Weight loss on calorie-restricted KD: 46lbs
Fearon et al. [44]	Crossover study	Analyzed patients N = 5	Ovarian, Lung, Gastric	Mean: 61 years	Crossover study: Nasogastric tube feeding: normal, balanced regimen on days 1–6 KD containing same total calorie and protein on days 7–13 Duration: 13 days	1. Protein synthesis, turnover and nitrogen balance 2. Bodyweight 3. Performance status	1. No significant differences, mean daily N balance non-significantly more positive on normal, balanced diet, $p > 0.1$ 2. No significant change in body weight during normal balanced diet, $p > 0.05$ Significant increase in body weight during KD (average + 2 kg), $p < 0.05$ 3. Performance status did not change during normal balanced diet, but increased by one point during KD, but no testing for the statistical significance was applied

**Table 6** (continued)

Reference	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Fine et al. [31]	Prospective single-arm pilot study	Recruited patients N = 12 Analyzed patients N = 10	Diverse	Mean: 62.9 years	KD with targeted CHO intake below 5% of total energy intake, written menus and samples of CHO-restriction products were provided Duration: 28 days	1. Toxicity 2. Metabolic effects 3. Dietary adherence	1. 5 patients with grade 2 fatigue, 5 patients with grade 1 constipation, 1 patient with grade 1 leg cramps 2. Mean weight loss 4% compared to baseline, $p = 0.08$ ; all patients spontaneously decreased their caloric intake, mean energy deficit: 35%, $p < 0.01$ compared with baseline 3. 5 out of 12 patients completed all 28d of the diet
Jansen and Walach [54]	Systematic, prospective cohort study	Analyzed patients N = 78 Arm A: N = 7 Arm B: N = 6 Arm C: N = 65	Diverse	Mean: 68.3 years	Arm A: full adoption of a non-specified KD, patients informed about a single company producing KD related food Arm B: partial adoption of a non-specified KD, patients informed about a single company producing KD related food Arm C: patients who did not adopt a KD Duration: non-specified, study began 11/2010, follow-up until end of 2011	1. TKTL 1 level 2. Improvement in cancer status	1. Reduction in TKTL, 1 was associated with adopting a KD, no test for significance due to insufficient number of cases 2. Correlation between improvement in cancer status category and full adoption of a KD ( $\chi^2 = 33.26$ ; $df = 4$ ; $p = 0.00001$ ), no information provided about the definitions and the exact methods used to define the cancer status categories

Table 6 (continued)

Reference	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Klement and Sweeney [41]	Prospective Case reports	Analyzed patients N=6	Diverse	From 40 to 74 years	Self-administered KD (recommended CHO intake < 50 g/day) during the course of RT/RCT; patients received basic information on KD; counseling at least once per week Duration: Patient dependent from 32 to 73 days	1. QoL 2. Bodyweight 3. Body composition	1. Only measured in 5 out of 6 patients, QoL at the end of RT decreased in 3 out of 5 patients and stayed consistent in 2 out of 5 2. Significant decrease in 2 patients, only analyzed individually, no analysis for the whole study population performed 3. Only 4 patients analyzed; FM decreased significantly in 3 patients, FFM did not change significantly

**Table 6** (continued)

Reference	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Martin-McGill et al. [35]	Randomized, mixed methods, feasibility study	Assessed for eligibility: N = 57 Randomized: N = 12 Arm A: N = 6 Arm B: N = 6 Retention at 12 weeks: N = 4 Arm A: N = 3 Arm B: N = 1	Glioblastoma	From 44 to 66 years	Arm A: MCTKD (75%; 15%; 10% of energy per day from fat, protein and carbohydrates, with 30% of fat from MCT nutritional products) Arm B: MKD (80%; 15%; 5% of energy per day from fat, protein and carbohydrates) Duration: 12 weeks	1. Long-term retention 2. Quality of life 3. Adverse events	1. Arm A: 3 patients retained for 3 months (drop-out = 50%) Arm B: 1 patient retained for 3 months (drop-out = 83%) 2. GHS at baseline: Arm A: patients who later withdrew: 72.2 ± 20.7; patients who retained: 75 ± 6.8 Arm B: patients who later withdrew: 70 ± 13.8; patients who retained: 80 ± 0 GHS: at week 6: Arm A: patients who withdrew at week 6: 41.7 ± 0; patients who retained: 66.7 ± 0 Arm B: patients who withdrew at week 6: 50 ± 0; patients who retained: 100 ± 0 3. Adverse events during the first 6 weeks: Arm A: diarrhea (n = 1, CTCAE grade 1), nausea (n = 1, CTCAE grade 1), vomiting (n = 1, CTCAE grade 2), dyspepsia (n = 1, CTCAE grade 1) Arm B: vomiting (n = 1, CTCAE grade 1), dry mouth (n = 1 MKD, CTCAE grade 1)

Table 6 (continued)

Reference	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Martin-McGill et al. [49]	Prospective single-arm pilot study	Enrolled: N=6 Completed intervention: N=4	Glioblastoma	From 34 to 66 years	MKD (70%: 3–5% [ $\leq 20$ g] energy per day from fat and carbohydrates; protein consumption was not restricted) Duration: 12 weeks	1. Adverse events 2. Body composition	1. Constipation in 2 patients, resolved with dietary modification 2. No significant differences in body composition occurred
Rieger et al. [30]	Prospective single-arm pilot study	Included patients N=20 Evaluable for efficiency N=17	Glioblastoma	Median: 57 years	KD with CO intake < 60 g/day, additionally highly fermented yoghurt drinks and two different plant oils were provided to be consumed at will No calorie restriction, patients were instructed to always eat to satiety Duration: till progression of the disease	1. Feasibility 2. Bodyweight 3. Tolerability 4. Efficacy	1. 3 out of 20 patients discontinued the diet after 2–3 weeks without progression, due to reduced QoL. 2. Significant body weight reduction; mean weight at baseline: 78.3 kg, mean weight at the end of the diet: 76.5 kg ( $p < 0.05$ ) 3. Diarrhea, constipation, hunger and/or demand for glucose were present in a minority of patients during the diet 4. Median PFS on the KD alone was 5 weeks No significant difference between median PFS on the KD with additional bevacizumab treatment (20.1 weeks) and median PFS of patients on normal diet treated with bevacizumab in the same hospital during the same period (16.1 weeks) $p = 0.38$

Table 6 (continued)

Reference	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Schmidt et al. [36]	Prospective, single-arm pilot study	Enrolled: N=16 Completed intervention: N=5	Diverse	From 33 to 64 years	KD with CHO limited to 70 g per day and 20 g per meal Two oil-protein shakes consumed in the morning and in the afternoon Duration: 12 weeks	1. Feasibility 2. Bodyweight 3. Adverse events 4. QoL	1. 11 out of 16 Patients discontinued the diet, 3 out of 11 were unable to adhere to the diet, 6 out of 11 discontinued due to progressive disease and 2 out of 11 died from progressive disease 2. Only analyzed in 7 patients; significant weight loss of 2 kg from mean 68.5 kg at baseline to 66.5 kg at the end of the diet, $p < 0.05$ 3. Statistical evaluation of the adverse events and the influence on QoL is not statistically feasible; reported side effects included increase in appetite loss, constipation, diarrhea and fatigue during the diet 4. QoL was low at baseline and stayed relatively stable during the intervention; worsening of fatigue, pain, dyspnea and role function but emotional functioning and insomnia improved slightly

Table 6 (continued)

Reference	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Tan-Shalaby et al. [37]	Single-arm prospective feasibility trial	Enrolled: N = 17 Drop-out before first analysis: N = 6 Completed intervention: N = 4	Diverse	From 42 to 87 years	Modified Atkins Diet with 20 to 40 g of CHO and restricted consumption of high CHO foods no restrictions for calories, protein or fats Duration 16 weeks	1. Feasibility 2. Bodyweight 3. Adverse effects 4. QoL	1. 13 out of 17 patients discontinued the diet before 16 weeks 2. Significant mean weight loss of all subjects: 7.5 kg, $p < 0.05$ ; significant mean weight loss of the patients, who completed the diet: 12.3 kg, $p < 0.05$ 3. Reported adverse effects included: hyperuricemia (N = 7), hypotlipidemia (N = 2), pedal edema (N = 2), anemia (N = 2), halitosis (N = 2), pruritus (N = 2), hypoglycemia (N = 2), hyperkalemia (N = 2), hypokalemia (N = 2), hypomagnesemia (N = 2), flu-like symptoms/fatigue (N = 2) 4. Patients, who completed at least 4 weeks of the diet (N = 6) showed no significant deterioration in QoL.

Table 6 (continued)

Reference	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
van der Louw et al. [29]	Prospective single-arm feasibility study	Eligible patients: N = 11 Included in phase A: N = 9 Included in phase B: N = 8 Completed intervention N = 6	Glioblastoma multiforme	Median: 53.8 years	Phase A: Fluid KD with a 4:1 ratio (4 g fat versus 1 g protein plus carbohydrates, 90% energy from fat) Patients were allowed a snack with the same 4:1 diet ratio once a day Phase B: Solid-food KD (diet ratio 1.5–2.0:1) with MCT; (70% energy from fat with the consistency of an emulsion) Duration: 14 weeks (6 weeks phase A, 8 weeks phase B)	1. Feasibility 2. Adverse effects 3. QoL 4. Overall survival	1. 6 out of 9 patients (67%) included in phase A completed the 14 weeks KD 2. Reported adverse effects included: CTCAE grade 1: constipation (n = 7), nausea/vomiting (n = 2), hypercholesterolemia (n = 1), hypoglycemia (n = 1), low carnitine (n = 1) and diarrhea (n = 1). CTCAE grade 2: hallucinations (n = 1), allergic reaction (n = 1) and wound infection (n = 1) 3. Global quality of life at baseline: 83%, global quality of live at end of study: 58%; reference value: 78% 4. The median overall survival of the nine patients was 12.8 months; median survival duration reference value is 15 months
Woodhouse et al. [28]	Retrospective single-arm feasibility study	Analyzed patients: N = 29	Glioma	From 30 to 76 y	MAD with a 0.8–1:1 ratio (0.8–1 g fat to 1 g carbohydrate plus protein) Duration: 6 weeks	1. Feasibility 2. Adverse events 3. Changes in BMI	1. 28 out of 29 patients (96.6%) completed the 6-week diet 2. Grade 2 constipation (n = 1), grade 1 fatigue and nausea were present in the patients 3. Median change of BMI for all patients was -1.04 kg/m <sup>2</sup> , not analyzed for significance

Table 6 (continued)

Reference	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Zahra et al. KETOL-UNG [38]	Prospective single-arm phase 1 clinical trial	Screened patients: N = 11 Enrolled patients: N = 7 Completed intervention: N = 2	Lung	Median: completed KD: 66 years Did not complete: 67 years	KD with 90%; 8%; 2% of energy per day from fat, protein and carbohydrates. All meals readily prepared for the patients Duration: 42 days	1. Feasibility 2. Adverse events 3. Bodyweight	1. 2 out of 7 patients (29%) completed the intervention 2. Reported adverse events included: CTCAE Grade 1–2: constipation, diarrhea, nausea, vomiting and fatigue; 1 patient experienced DLT (hyperuricemia Grade 4) 3. Average weight loss: 5.6 kg
Zahra et al. KETO-PAN [38]	Prospective single-arm phase 1 clinical trial	Screened patients: N = 5 Enrolled patients: N = 2 Completed intervention: N = 1	Pancreas	Completed KD: 69 years Did not complete KD: 67 years	KD with 90%; 8%; 2% of energy per day from fat, protein and carbohydrates. All meals readily prepared for the patients Duration: 34 days	1. feasibility 2. adverse events 3. bodyweight	1. 1 out of 2 patients (50%) completed the intervention 2. Reported adverse events included: CTCAE grade 1–2: Constipation, diarrhea, nausea and vomiting 1 patient experienced DLT (dehydration grade 3) 3. Average weight loss: 8.2 kg
Bozzetti et al. [48]	Single case report	N = 1	Desmoid tumor	28y	TPN consisting of 28 kcal fat/kg body weight/day, 1.5 g protein/kg body weight/day; 40 g glucose/day Duration: 5 months	1. bodyweight 2. adverse events	1. Body weight increased by 1 kg (from 61 to 62 kg) 2. No adverse events reported, no signs of hepatic steatosis or liver damage
Schwartz et al. [39]	Case report	Included patients: N = 2 Completed intervention: N = 1	Glioma	From 3 to 65 years	ERKD: with a 3:1 ratio of ingested nutrients (3 g fat versus 1 g protein plus carbohydrates) 20% restriction of calories per day Duration: 12 months	1. feasibility 2. adverse events 3. bodyweight	1. 1 out of 2 patients (50%) completed the intervention 2. Besides headaches no adverse events 3. Body weight initially decreased in both patients and remained stable afterward

Table 6 (continued)

Reference	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Zaccoli et al. [46]	Case Report	N=1	Glioblastoma multi-forme	65 years	ERKD delivering 600 kcal per day, consisting of 42 g fat, 32 g protein and 10 g CHO per day Duration: 56 days	1. bodyweight 2. adverse events	1. bodyweight decreased 3 kg (from 58 to 55 kg) in the first 14 days of the diet 2. No adverse events despite grade 4 hyperuricemia reported, resulted in diet change to calorie restricted non-ketogenic diet
Toth and Clemens [47]	Case report	N=1	Rectal	62 years	Paleolithic KD, nutrients consumed in a fat: protein ratio of 2:1 animal fat, red meats and organ meats were encouraged, root vegetables were allowed, all other foods were prohibited Duration: 24 months	1. adverse events 2. bodyweight 3. tumor volume	1. No adverse events were reported 2. Bodyweight decreased 13 kg (from 78 to 65 kg) during the diet 3. Initial decrease in volume after concomitant radiotherapy; tumor volume remained stable in the following months, but four hepatic metastases were detected at the end of the diet
Bozzetti et al. [20]	Single-arm prospective Study	N=12	Diverse	From 31 to 75 years	single 3 h infusion of glucose-based (GTPN) or a lipid-based TPN (LTPN) containing 4 mg glucose/kg/min or 2 mg lipid/kg/min, respectively Duration: 3 h	1. Glucose uptake analysis of the liver metastases using FDG-PET	1. No statistically significant stimulation or suppression of FDG uptake due to the administration of GTPN or LTPN

Table 6 (continued)

Reference	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Branca et al. [57]	Single Case Report	N = 1	Breast	66 years	Self-administered high doses of oral vitamin D3 (10,000 IU/day), and KD rich in Oleic acid Duration: 3 weeks	1. changes in tumor biomarkers	1. Progesterone receptor status positivity increased from < 1% at baseline to 20% after the 3-week intervention; HER2 positivity decreased from > 10% (score 2+) to 0% (score 0) after the 3-week intervention
Nebeling et al. [40]	Case reports	N = 2	Astrocytoma	From 3 to 8.5 years	KD with 60%; 20%; 10%, 10% of energy per day from MCT oil, protein, carbohydrates and dietary fat plus additional supplements Duration: 8 weeks	1. Glucose uptake analysis of the tumor using FDG-PET 2. feasibility	1. Dose uptake ratio tumor: normal cortex decreased by approximately 22% in both patients 2. 2 out of 2 (100%) patients were able to complete the dietary intervention
Rossi-Fanelli et al. [43]	3-Arm prospective Study	Enrolled: N = 27 Arm A: N = 9 Arm B: N = 9 Arm C: N = 9	Esophagus Stomach Colon-rectum	Median: Arm A: 61 years Arm B: 70 years Arm C: 67 years	Arm A: glucose-based TPN (100% of the calorie from dextrose) Arm B: lipid-based TPN (80% of the calorie from fat, 20% from dextrose) Arm C: oral diet All diets were isocaloric and isonitrogenous Duration: 2 weeks	1. tumor cell kinetics 2. bodyweight	1. Assessed as the fraction of cells in S-phase; none of the changes within and between the three arms reached statistical significance 2. None of the changes within and between the three arms reached statistical significance

Table 6 (continued)

Reference	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Schroeder et al. [58]	Prospective quantitative study	N = 12	Head and neck	From 50 to 86 y	Unspecified western diet followed by unspecified KD Duration: variable, up to 4 days	1. metabolic changes in the tumor tissue	1. Decline of mean lactate concentration in the tumor tissue during the KD, no analysis for statistical significance performed 2. glucose and pyruvate concentration in the tumor tissue were stable or even increased, no analysis for statistical significance performed
Artzi et al. [21]	Prospective, two-arm pilot study	Included: N = 9 intervention: N = 5 retrospectively added control N = 4	Brain	From 27 to 69 years	KD based on ready-made formula, with a 4:1 ratio of ingested nutrients (4 g fat versus 1 g protein plus carbohydrates) Duration: variable from 2 to 31 months	1. feasibility 2. ketone body levels in the brain	1. Diet tolerated by 4/5 patients, strict adherence only in 2 patients 2. 4 out of 50 MRI spectroscopy scans detected ketone bodies in the brains of the patients following the KD None of the scans detected ketone bodies in the control group

Table 6 (continued)

Reference	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Iyikesici [26]	Single-arm retrospective study	N=44	Lung (NSCLC)	Median: 65 years	Mild KD (patients were encouraged to avoid high CHO food) in combination with HBO, hyperthermia and polychemotherapy administered during induced hypoglycemia Duration: 24 weeks Follow-up: 1–6 years	1. survival 2. adverse events	1. After 24 weeks 42 patients (95%) and at the termination of follow-up 29 patients (66%) were alive mean OS was 43 months (numerically better than historical controls from other studies) 2. Adverse events reported during treatment period: grade 5 neutropenia (N=1), grade 3 neutropenia (N=3), grade 3 anemia (N=10), grade 4 thrombocytopenia (N=3), grade 3 fatigue (N=5), grade 3 diarrhea (N=8), grade 3 neuropathy (N=1), all of which were attributed to chemotherapy
Iyikesici [27]	Single-arm retrospective study	N=25	Pancreas	Median: 61 years	Mild KD (patients were encouraged to avoid high CHO food) in combination with HBO, hyperthermia and polychemotherapy administered during induced hypoglycemia Duration: mean follow-up: 25 months	1. survival 2. adverse events	1. During follow-up mean OS was 15.8 months (numerically better than historical controls from other studies) 2. Adverse events reported during treatment period: grade 3/4 neutropenia (N=9), febrile neutropenia (N=1), grade 3 anemia (N=7), grade 4 thrombocytopenia (N=4), grade 3 diarrhea (N=2), all of which were attributed to chemotherapy

Table 6 (continued)

Reference	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Strowd et al. [25]	Single-arm study	Included N=8 Completed intervention N=7	Brain	From 28 to 54 years	MAD with 20g CHO/day restriction Duration: 2–24 months (mean 13.17 months)	1. Bodyweight 2. Seizure frequency	1. Non-significant body weight decrease by a mean 3.4 kg ( $p=0.48$ ) 2. Non-significant reduction in mean seizure frequency per week from 0.54 at baseline to 0.1 at 6 months ( $p=0.27$ )
Moore [50]	Single case report	N=1	Glioblastoma multiforme	40 years	Energy-restricted KD with a 4:1 ratio of caloric intake (fat versus protein plus carbohydrates) Total calories calculated 25% below BMR Duration: 4 months	1. Anti-tumor effect 2. Adverse events	1. PET-CT at the end of the diet detected no metabolically active tumor, despite a new enhancement area in MR 2. No significant fatigue or reduced mental capacity reported, patient was able to continue his work and exercise regime
Elsakka et al. [59]	Single case report	N=1	Glioblastoma multiforme	38 years	KD with a 4:1 ratio of caloric intake (fat versus protein plus carbohydrates), delivered as calorie restricted diet, combined with intermittent fasting, HBOT, other novel therapies and SOC treatment Duration: 20 months	1. Anti-tumor effects 2. Body weight 3. QoL 4. Anti-tumor effect	1. Good surgical outcome and regressive changes in histopathology 2. Body weight decreased 9.3 kg during the intervention 3. No clinical or neurological symptoms reported, despite reduced weight no discomfort 4. After subtotal tumor resection, radio- and chemotherapy stationary disease

Table 6 (continued)

Reference	Study type	N	Cancer site	Age	Intervention/duration	Endpoints	Outcomes
Schwalb et al. [55]	Case reports	N=6	Diverse	From 55 to 73 years	Very low CHO diet (not further specified) with a multitude of supplements, including amino acids and Vitamin D <sup>3</sup> combined with SOC therapy Duration: variable	1. anti-tumor effects 2. effect on cancer related symptoms	1. shrinkage of tumor or stable disease was reported during the intervention 2. subjective improvement reported in some cases
Brünnings [60]	Case reports	N=14	Head and neck		KD with as little CHO as possible (estimated < 50 g per day), combined with insulin administration 3 × per day	1. Anti-tumor effects 2. Adverse events	1. visible remission after 2–3 weeks, but rebound effect after 2–3 months on the diet 2. no adverse events were reported
Brünnings [61]	Case reports	N=30	Extra-cranial		KD with as little CHO as possible (estimated < 50 g per day), combined with insulin administration 3 × per day	1. Anti-tumor effects 2. QoL	1. Tumor shrinkage in some cases 2. Improvement in general condition and positive effects on clinical symptoms
Schütz [62]	Case reports	N=23	Extra-cranial		KD with as little CHO as possible (estimated < 50 g per day), combined with insulin administration 3 × per day	1. anti-tumor effect 2. QoL	1. no anti-tumor effects found 2. reduced pain severity, but also fatigue and deteriorated orientation

KD ketogenic diet, CHO carbohydrate, *TKTL 1* transketolase-like-1, *RT* radiotherapy, *RCT* radio-chemotherapy, *QoL* quality of life, *FM* fat mass, *FFM* fat free mass, *MCT* medium-chain triglyceride, *MKD* modified ketogenic diet, *GHS* global health status, *PFS* progression-free survival, *MAD* modified Atkins diet, *DLT* dose-limiting toxicity, *TPN* total parenteral nutrition, *ERKD* restricted ketogenic diets, *FDG-PET* [8F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography, *HER2* human epidermal growth factor receptor 2

the KD group. It is also noteworthy that the follow-up time in this study's Kaplan–Meier plot appears to be 26 months. However, the recruitment started in 07/2017 and stopped in 10/2018. The finished article was received by the publishing journal in 02/2019. This is just 4 months after the last patient was recruited. The resulting follow-up is 19 months at most for the first patients recruited. Furthermore, the KD was only administered for 3 months. These inconsistencies raise serious concerns regarding the presented data. Additionally, no data were provided for the subgroup of metastatic patients in this publication. Even though the data from these patients were not published as an original publication, they are reported in a systematic review by Klement et al. [51]. Here, the patients in the KD group had a numerically shorter OS ( $p=0.078$ ).

The studies in this review showed an overall low adherence to the KD, but the drop-out rates varied greatly between studies. Important reasons for low adherence were: limitations in monitoring and delivery [39], patients finding the meals unpalatable [38] and problems trying to integrate the diet into family life [36].

QoL was only assessed in a few studies. The RCT by Cohen et al. [32] was only able to show a significant improvement in perceived physical functioning after adjusting for several variables and without adjusting for weight loss, which attenuated the effect. No beneficial effects on mental functioning were found in this trial. This is in line with other studies, which also failed to show a QoL benefit of the KD [29, 36].

Almost all controlled and non-controlled studies showed a weight loss during the KD, which was often significant, if statistical analysis was performed [23, 24, 42]. This is rather concerning, since malnourishment, sarcopenia and cancer cachexia have been shown to negatively impact clinical outcomes and greatly reduce QoL [52, 53]. For patients with an increased risk of cancer cachexia, a KD can therefore be detrimental and the idea of implementing a KD in these patients should raise serious safety concerns. Nevertheless, studies analyzing body composition revealed that the loss of fat mass appears to be more pronounced than the loss in fat-free mass [41, 42].

The studies in this review showed a variety of adverse events related to a KD. The most frequent were fatigue [31, 45], constipation [29, 31], diarrhea [29, 35] as well as nausea and vomiting [29, 35]. Despite the fact that most of these were only mild to moderate several serious AEs like grade 3 dehydration and grade 4 hyperuricemia [38] and a case of grade 5 neutropenia occurred [26]. Especially problematic is, that many studies did not measure AEs and the ones that did, often attributed those that happened entirely to the SoC anti-cancer treatments [26]. Thus, the AEs of a KD seem to be underreported.

Finally, it should be noted that definite conclusions are still difficult to ascertain from the available data, due to a high level of bias in most studies, a small number of patients with high level of adherence and the lack of a control group and randomization, further increasing especially allocation, and performance bias. It should also be noted that in several studies the authors had a potential conflict of interest, due to financial and non-financial support or owning shares from companies producing products used in a KD [30, 35, 49, 54, 55].

Furthermore, the studies are highly heterogenous, in many cases not limited to one cancer type and often use the KD complementary to other therapies, limiting the possibility to assess whether effects and AEs were caused by the diet or other simultaneous interventions—this also impairs the possibility to pool the results to perform a meta-analysis.

### Limitations of this work

Some limitations of this systematic review must be mentioned. For once, due to the heterogeneity of the included RCTs no meta-analysis could be conducted, and no moderators of the effects caused by a KD could be determined. Furthermore, only studies published in English or German were included in this review.

### Conclusion

Even though a variety of studies have been conducted in the past on KDs for cancer patients, evidence for increased survival, anti-tumor efficacy and a reduction of side effects is lacking, even in the most recent controlled trials. More robust and consistent clinical evidence from larger patient groups with comparable methodology, thorough dietary protocols and an assessment of side effects using validated tools are necessary, before a KD can be recommended to most cancer patients. Currently possible side effects including weight loss as well as patient co-morbidities must be carefully weighed when considering applying a KD to cancer patients. To form a final judgment about the efficiency of a KD in Oncology, a randomized controlled trial with a well-designed control group and sufficient power to also detect evidence for absence of anti-tumor effects is necessary.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00710-2>.

**Authors' contributions** MR and JH contributed to development of the protocol. MR and JD collected data and performed analysis. MR and JD performed data interpretation. JH critically revised the article and approved the final version submitted for publication.

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. The work of JD was funded in parts (search of the literature, title–abstract screening) by the German Guideline “S3 Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen (Registernummer 032-055OL)” funded by the German Cancer Aid (Fördernummer 11583) within the German Guideline Program in Oncology.

**Availability of data and materials** The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Declarations

**Conflict of interest** The authors declare no conflicts of interest.

**Ethics approval** Not applicable.

**Consent to participate** Not applicable.

**Consent for publication** All authors consent to the publication of this work.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Hickson M, Child J, Collinson A. Future dietitian 2025: informing the development of a workforce strategy for dietetics. *J Hum Nutr Diet*. 2018;31(1):23–32. <https://doi.org/10.1111/jhn.12509>.
- Maschke J, Kruk U, Kastrati K, et al. Nutritional care of cancer patients: a survey on patients' needs and medical care in reality. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(1):200–6. <https://doi.org/10.1007/s10147-016-1025-6>.
- Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6(6):CD001903. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub5>.
- Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956;123(3191):309–14. <https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309>.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- Bettum IJ, Gorad SS, Barkovskaya A, et al. Metabolic reprogramming supports the invasive phenotype in malignant melanoma. *Cancer Lett*. 2015;366(1):71–83. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.06.006>.
- Allen BG, Bhatia SK, Anderson CM, et al. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: history and potential mechanism. *Redox Biol*. 2014;2:963–70. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.08.002>.
- Hübner J, Marienfeld S, Abbenhardt C, Ulrich CM, Löser C. How useful are diets against cancer? *Dtsch Med Wochenschr*. 2012;137(47):2417–22. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327276>.
- Huebner J, Marienfeld S, Abbenhardt C, et al. Counseling patients on cancer diets: a review of the literature and recommendations for clinical practice. *Anticancer Res*. 2014;34(1):39–48.
- Poorshiri B, Barzegar M, Tahmasebi S, Shiva S, Raeisi S, Ebadi Z. The efficacy comparison of classic ketogenic diet and modified Atkins diet in children with refractory epilepsy: a clinical trial. *Acta Neurol Belg*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01225-0>.
- Klement RJ, Champ CE, Otto C, Kämmerer U. Anti-tumor effects of ketogenic diets in mice: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0155050. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155050>.
- Khodadadi S, Sobhani N, Mirshekar S, et al. Tumor cells growth and survival time with the ketogenic diet in animal models: a systematic review. *Int J Prev Med*. 2017;8:35. <https://doi.org/10.4103/2008-7802.207035>.
- Sperry J, Condro MC, Guo L, et al. Glioblastoma utilizes fatty acids and ketone bodies for growth allowing progression during ketogenic diet therapy. *iScience*. 2020;23(9):101453. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101453>.
- Kallinowski F, Vaupel P, Runkel S, et al. Glucose uptake, lactate release, ketone body turnover, metabolic micromilieu, and pH distributions in human breast cancer xenografts in nude rats. *Cancer Res*. 1988;48(24 Pt 1):7264–72.
- Bonuccelli G, Tsirigos A, Whitaker-Menezes D, et al. Ketones and lactate “fuel” tumor growth and metastasis: evidence that epithelial cancer cells use oxidative mitochondrial metabolism. *Cell Cycle*. 2010;9(17):3506–14. <https://doi.org/10.4161/cc.9.17.12731>.
- Martinez-Outschoorn UE, Prisco M, Ertel A, et al. Ketones and lactate increase cancer cell “stemness,” driving recurrence, metastasis and poor clinical outcome in breast cancer: achieving personalized medicine via metabolo-genomics. *Cell Cycle*. 2011;10(8):1271–86. <https://doi.org/10.4161/cc.10.8.15330>.
- (EPOC) CEPaOoC. What study designs can be considered for inclusion in an EPOC review and what should they be called? EPOC resources for review authors, 2020. 2020.
- (SIGN). SIGN. Methodology checklist 2: controlled trials. 2014.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2. A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>.
- Bozzetti F, Gavazzi C, Mariani L, Crippa F. Glucose-based total parenteral nutrition does not stimulate glucose uptake by humans tumours. *Clin Nutr*. 2004;23(3):417–21. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2003.09.012>.
- Artzi M, Liberman G, Vaisman N, et al. Changes in cerebral metabolism during ketogenic diet in patients with primary brain tumors: (1)H-MRS study. *J Neurooncol*. 2017;132(2):267–75. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2364-x>.
- Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.1 (updated September 2020)*. Cochrane, 2020. 2020.
- Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Mehrad-Majd H, Kalamian M, Davoodi SH. Feasibility, safety, and beneficial effects of MCT-based ketogenic diet for breast cancer treatment: a randomized controlled trial study. *Nutr Cancer*. 2020;72(4):627–34. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1650942>.
- Freedland SJ, Allen J, Jarman A, et al. A randomized controlled trial of a 6-month low-carbohydrate intervention on disease progression in men with recurrent prostate cancer: carbohydrate and prostate study 2 (CAPS2). *Clin Cancer Res*. 2020;26(12):3035–43. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-19-3873>.

25. Strowd RE, Cervenka MC, Henry BJ, Kossoff EH, Hartman AL, Blakeley JO. Glycemic modulation in neuro-oncology: experience and future directions using a modified Atkins diet for high-grade brain tumors. *Neurooncol Pract*. 2015;2(3):127–36. <https://doi.org/10.1093/nop/npv010>.
26. Iyikesici MS. Feasibility study of metabolically supported chemotherapy with weekly carboplatin/paclitaxel combined with ketogenic diet, hyperthermia and hyperbaric oxygen therapy in metastatic non-small cell lung cancer. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(1):446–55. <https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1589584>.
27. Iyikesici MS. Long-term survival outcomes of metabolically supported chemotherapy with gemcitabine-based or FOLFIRINOX regimen combined with ketogenic diet, hyperthermia, and hyperbaric oxygen therapy in metastatic pancreatic cancer. *Complement Med Res*. 2020;27(1):31–9. <https://doi.org/10.1159/000502135>.
28. Woodhouse C, Ward T, Gaskill-Shipley M, Chaudhary R. Feasibility of a modified Atkins diet in glioma patients during radiation and its effect on radiation sensitization. *Curr Oncol*. 2019;26(4):e433–8. <https://doi.org/10.3747/co.26.4889>.
29. van der Louw E, Olicman JF, van den Bemt P, et al. Ketogenic diet treatment as adjuvant to standard treatment of glioblastoma multiforme: a feasibility and safety study. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919853958. <https://doi.org/10.1177/1758835919853958>.
30. Rieger J, Bähr O, Maurer GD, et al. ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol*. 2014;44(6):1843–52. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2382>.
31. Fine EJ, Segal-Isaacson CJ, Feinman RD, et al. Targeting insulin inhibition as a metabolic therapy in advanced cancer: a pilot safety and feasibility dietary trial in 10 patients. *Nutrition*. 2012;28(10):1028–35. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.05.001>.
32. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Soleymani T, Gower BA. Favorable effects of a ketogenic diet on physical function, perceived energy, and food cravings in women with ovarian or endometrial cancer: a randomized, controlled trial. *Nutrients*. 2018. <https://doi.org/10.3390/nu10091187>.
33. Klement RJ, Schäfer G, Sweeney RA. A ketogenic diet exerts beneficial effects on body composition of cancer patients during radiotherapy: an interim analysis of the KETOCOMP study. *J Tradit Complement Med*. 2020;10(3):180–7. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.03.007>.
34. Ok JH, Lee H, Chung HY, et al. The potential use of a ketogenic diet in pancreaticobiliary cancer patients after pancreatectomy. *Anticancer Res*. 2018;38(11):6519–27. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.13017>.
35. Martin-McGill K, Cherry G, Marson A, Smith CT, Jenkinson M. Ketogenic diets as an adjuvant therapy in glioblastoma (KEATING): a mixed method approach to assessing trial feasibility. *Neuro Oncol*. 2018. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nyy148>.
36. Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kammerer U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: a pilot trial. *Nutr Metab*. 2011;8(1):54. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-54>.
37. Tan-Shalaby JL, Carrick J, Edinger K, et al. Modified Atkins diet in advanced malignancies—final results of a safety and feasibility trial within the Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:52. <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0113-y>.
38. Zahra A, Fath MA, Opat E, et al. Consuming a ketogenic diet while receiving radiation and chemotherapy for locally advanced lung cancer and pancreatic cancer: the University of Iowa experience of two phase 1 clinical trials. *Radiat Res*. 2017;187(6):743–54. <https://doi.org/10.1667/rr14668.1>.
39. Schwartz K, Chang HT, Nikolai M, et al. Treatment of glioma patients with ketogenic diets: report of two cases treated with an IRB-approved energy-restricted ketogenic diet protocol and review of the literature. *Cancer Metab*. 2015;3:3. <https://doi.org/10.1186/s40170-015-0129-1>.
40. Nebeling LC, Miraldi F, Shurin SB, Lerner E. Effects of a ketogenic diet on tumor metabolism and nutritional status in pediatric oncology patients: two case reports. *J Am Coll Nutr*. 1995;14(2):202–8. <https://doi.org/10.1080/07315724.1995.10718495>.
41. Klement RJ, Sweeney RA. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. *BMC Res Notes*. 2016;9:143. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-1959-9>.
42. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, et al. A ketogenic diet reduces central obesity and serum insulin in women with ovarian or endometrial cancer. *J Nutr*. 2018;148(8):1253–60. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy119>.
43. Rossi-Fanelli F, Franchi F, Mulieri M, et al. Effect of energy substrate manipulation on tumour cell proliferation in parenterally fed cancer patients. *Clin Nutr*. 1991;10(4):228–32. [https://doi.org/10.1016/0261-5614\(91\)90043-c](https://doi.org/10.1016/0261-5614(91)90043-c).
44. Fearon KC, Borland W, Preston T, Tisdale MJ, Shenkin A, Calman KC. Cancer cachexia: influence of systemic ketosis on substrate levels and nitrogen metabolism. *Am J Clin Nutr*. 1988;47(1):42–8. <https://doi.org/10.1093/ajcn/47.1.42>.
45. Champ CE, Palmer JD, Volek JS, et al. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2014;117(1):125–31. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1362-0>.
46. Zuccoli G, Marcello N, Pisanello A, et al. Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: case report. *Nutr Metab (Lond)*. 2010;7:33. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-33>.
47. Tóth C, Clemens Z. Treatment of rectal cancer with the paleolithic ketogenic diet: a 24-months follow-up. *Am J Med Case Rep*. 2017;5(8):205–16.
48. Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C, et al. Total nutritional manipulation in humans: report of a cancer patient. *Clin Nutr*. 1996;15(4):207–9. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(96\)80243-3](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(96)80243-3).
49. Martin-McGill KJ, Marson AG, Tudur Smith C, Jenkinson MD. The Modified ketogenic diet in adults with glioblastoma: an evaluation of feasibility and deliverability within the national health service. *Nutr Cancer*. 2018;70(4):643–9. <https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1460677>.
50. Moore K. Using the restricted ketogenic diet for brain cancer management: comments from neuro-oncologist. In: Seyfried TN, editor. *Cancer as a metabolic disease: on the origin, management, and prevention of cancer*. Hoboken: Wiley; 2012. p. 397–400.
51. Klement R, Brehm N, Sweeney R. Ketogenic diets in medical oncology: a systematic review with focus on clinical outcomes. *Med Oncol*. 2020;37:14. <https://doi.org/10.1007/s12032-020-1337-2>.
52. Ryan AM, Power DG, Daly L, Cushen SJ, Ní Bhuachalla É, Prado CM. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc*. 2016;75(2):199–211. <https://doi.org/10.1017/s002966511500419x>.
53. Bruggeman AR, Kamal AH, LeBlanc TW, Ma JD, Baracos VE, Roeland EJ. Cancer cachexia: beyond weight loss. *J Oncol Pract*. 2016;12(11):1163–71. <https://doi.org/10.1200/jop.2016.016832>.
54. Jansen N, Walach H. The development of tumours under a ketogenic diet in association with the novel tumour marker TKTL1: a case series in general practice. *Oncol Lett*. 2016;11(1):584–92. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3923>.
55. Schwalb M, Taubmann M, Hines S, Reinwald H, Ruggiero M. Clinical observation of a novel, complementary,

- immunotherapeutic approach based on ketogenic diet, chondroitin sulfate, vitamin D3, oleic acid and a fermented milk and colostrum product. *Am J Immunol.* 2016;12:91–8. <https://doi.org/10.3844/ajisp.2016.91.98>.
56. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Gower BA. A ketogenic diet is acceptable in women with ovarian and endometrial cancer and has no adverse effects on blood lipids: a randomized. *Control Trial Nutr Cancer.* 2019. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1645864>.
57. Branca JJ, Pacini S, Ruggiero M. Effects of pre-surgical vitamin D supplementation and ketogenic diet in a patient with recurrent breast cancer. *Anticancer Res.* 2015;35(10):5525–32.
58. Schroeder U, Himpe B, Pries R, Vonthein R, Nitsch S, Wollenberg B. Decline of lactate in tumor tissue after ketogenic diet: in vivo microdialysis study in patients with head and neck cancer. *Nutr Cancer.* 2013;65(6):843–9. <https://doi.org/10.1080/01635581.2013.804579>.
59. Elsakka AMA, Bary MA, Abdelzaher E, et al. Management of glioblastoma multiforme in a patient treated with ketogenic metabolic therapy and modified standard of care: a 24-month follow-up. *Front Nutr.* 2018;5:20. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00020>.
60. Brünings W. Beiträge zum Krebsproblem. 1. Mitteilung: Ueber eine diätetisch-hormonale Beeinflussung des Krebses. *Muenchener Medizinische Wochenschrift.* 1941;117–23.
61. Brünings W. Beiträge zum Krebsproblem. 2. Mitteilung: Klinische Anwendungen der diätetisch-hormonalen Krebsbeeinflussung ("Entzuckerungsmethode"). *Muenchener Medizinische Wochenschrift.* 1942;71–6.
62. Schulte G, Schütz H. Insulin in der Krebsbehandlung. *Muenchener Medizinische Wochenschrift.* 1942;648–50.

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

### **3.2 Supplementary Information**

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00710-2>

Supplementary file 1: Search-string ketogenic diets

Supplementary file 2: studies excluded after full-text screening

## Supplementary file 1: Search-string ketogenic diets

**Caption:** Search-string ketogenic diets

### **OVID Medline**

(exp Diet, Carbohydrate-Restricted/ OR exp Fasting/) OR ((Exp diet therapy/ OR diet.mp.) AND (Ketogen\$ OR Breuss OR Budwig OR Gerson OR Atkins OR low-carb\$ OR (low adj1 carb\$) OR carbohydrate-restrict\$ OR (carbohydrate\$ adj3 restrict\$) OR low-glycemic OR nil by mouth OR nil per os OR NPO OR fasting).mp.)

### **Cochrane**

[mh "Diet, Carbohydrate-Restricted"] or [mh fasting] or (([mh "diet therapy"] OR diet) AND (Ketogen\* OR Breuss OR Budwig OR Gerson OR Atkins OR low-carb\* OR (low NEXT carb\*) OR carbohydrate-restrict\* OR (carbohydrate\* NEXT restrict\*) OR low-glycemic OR "nil by mouth" OR "nil per os" OR NPO OR fasting))

### **Ebsco PsychInfo**

(DE "Diet" OR TX diet) AND TX (Ketogen\* OR Breuss OR Budwig OR Gerson OR Atkins OR low-carb\* OR (low N1 carb\*) OR carbohydrate-restrict\* OR (carbohydrate\* N3 restrict\*) OR low-glycemic OR "nil by mouth" OR "nil per os" OR NPO OR fasting)

### **OVID Embase**

atkins diet/ OR exp diet restriction/OR high glycemic index diet/ OR exp ketogenic diet/ OR exp low carbohydrate diet/ OR ((exp diet / OR exp diet therapy/ OR diet.mp.) AND (Ketogen\$ OR Breuss OR Budwig OR Gerson OR Atkins OR low-carb\$ OR (low adj1 carb\$) OR carbohydrate-restrict\$ OR (carbohydrate\$ adj3 restrict\$) OR low-glycemic OR nil by mouth OR nil per os OR NPO OR fasting).mp.)

### **Ebsco CINAHL**

MH "Diet, Low Carbohydrate" or MH "Diet, Ketogenic" OR MH "Fasting" OR ((MH "Diet+" OR TX diet) AND TX (Ketogen\* OR Breuss OR Budwig OR Gerson OR Atkins OR low-carb\* OR (low N1 carb\*) OR carbohydrate-restrict\* OR (carbohydrate\* N3 restrict\*) OR low-glycemic OR "nil by mouth" OR "nil per os" OR NPO OR fasting))

### **filters for cancer**

#### **OVID Medline**

exp neoplasms/ or neoplasm\$.mp. or cancer\$.mp. or tumo?r\$.mp. or malignan\$.mp. or oncolog\$.mp. or carcinom\$.mp. or leuk?emia.mp. or lymphom\$.mp. or sarcom\$.mp. or preneoplas\$.mp. or exp Precancerous Conditions/ or precancer\$.mp.

### **filters for study type**

#### **OVID Medline**

((comprehensive\* or integrative or systematic\*) adj3 (bibliographic\* or review\* or literature)) or (meta-analy\* or metaanaly\* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract\*)),ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial\*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment\*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt.

OR

randomized controlled trial.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized.ti,ab. or placebo.ti,ab. or drug therapy.sh. or randomly.ti,ab. or trial.ti,ab. or groups.ti,ab.

**Article title:** The use of ketogenic diets in cancer patients: A systematic review

**Journal name:** Clinical and Experimental Medicine

**Author names and affiliations:**

Maximilian Römer, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07747 Jena, Germany, ORCID iD: 0000-0002-7069-4699

Jennifer Dörfler, MSc., Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07747 Jena, Germany, ORCID iD: 0000-0003-2126-6919

Prof. Dr. med. Jutta Huebner, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07747 Jena, Germany

**Corresponding author:** Maximilian Römer, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07747 Jena, Germany, E-Mail: maximilian.roemer@uni-jena.de, Tel.: 0049-3641-9324256, Fax: 0049-3641-9324217

## Supplementary file 2: studies excluded after full-text screening

**Table caption:** studies excluded after full-text screening

Excluded studies	Reason for exclusion
Safdie et al. 2009 [1]	Excluded since it did not meet the inclusion criteria concerning the intervention. (different fasting regimen including, but not limited to KD were used)
Furukawa et al. 2018 [2]	Excluded since only the abstract was published in English, while full text was only available in Japanese, therefore not meeting the Language restrictions.
Chu-Shore and Thiele 2010 [3]	Excluded because it reported only on patients with tuberous sclerosis complex and therefore did not meet the patient specific inclusion criteria.

### References

1. Safdie FM, Dorff T, Quinn D et al. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging (Albany NY)*. 2009;1(12):988-1007. doi:10.18632/aging.100114.
2. Furukawa K, Shigematus K, Iwase Y et al. Clinical effects of one year of chemotherapy with a modified medium-chain triglyceride ketogenic diet on the recurrence of stage IV colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15\_suppl):e15709-e. doi:10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.e15709.
3. Chu-Shore CJ, Thiele EA. Tumor growth in patients with tuberous sclerosis complex on the ketogenic diet. *Brain Dev*. 2010;32(4):318-22. doi:10.1016/j.braindev.2009.04.009.

**Article title:** The use of ketogenic diets in cancer patients: A systematic review

**Journal name:** Clinical and Experimental Medicine

**Author names and affiliations:**

Maximilian Römer, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07747 Jena, Germany, ORCID iD: 0000-0002-7069-4699

Jennifer Dörfler, MSc., Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07747 Jena, Germany, ORCID iD: 0000-0003-2126-6919

Prof. Dr. med. Jutta Huebner, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07747 Jena, Germany

**Corresponding author:** Maximilian Römer, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07747 Jena, Germany, E-Mail: maximilian.roemer@uni-jena.de, Tel.: 0049-3641-9324256, Fax: 0049-3641-9324217

## **4 Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Analyse und Beantwortung der zentralen Fragen des Reviews**

Durch eine umfassende, systematische Literaturrecherche im Rahmen dieser Arbeit konnten 45 relevante Publikationen zum klinischen Einsatz ketogener Diäten identifiziert werden. Neben sechs Übersichtsarbeiten wurden dabei 39 Veröffentlichungen, die die Daten von 765 Patienten enthalten, analysiert. Es handelt sich lediglich bei drei dieser Studien um randomisiert, kontrollierte Arbeiten (RCTs) und bei zwei weiteren um kontrollierte Studien (CTs), welche entsprechend eine geeignete Kontrollgruppe aufweisen. In den sieben Publikationen, die diese fünf Studien beschreiben, wurden 322 Patienten eingeschlossen, wobei jedoch, auf Grund von 72 Studienabbrüchen, die Autoren nur 250 Teilnehmer tatsächlich analysiert haben. Alle 32 weiteren Publikationen wiesen keine Kontrollgruppe auf. Insgesamt wurden hier 443 Patienten in Form von 33 einarmigen Studien, Fallserien und Fallberichten beschrieben.

Die Analyse dieser Arbeiten zeigte, dass in den einzelnen Studien verschiedenste Endpunkte untersucht wurden, die mit sehr verschiedenen und teilweise nicht validierten Messinstrumenten erhoben wurden. Auch die genaue Zusammensetzung der KD unterschied sich dabei zwischen den jeweiligen Publikationen und war oft nur unzureichend beschrieben. Zur Beantwortung der zentralen Fragen dieser Arbeit soll im Folgenden zunächst der Einfluss einer KD auf den Verlauf der onkologischen Grundkrankheit betrachtet werden.

Von den untersuchten Studien analysierten lediglich zwei der RCTs den Einfluss einer KD auf das Fortschreiten der onkologischen Grunderkrankung. Dabei wurde das Gesamtüberleben lediglich in einer Arbeit analysiert, die einen signifikanten Vorteil der KD für eine Subgruppe von neoadjuvant behandelten Mammakarzinom Patienten feststellte. Es wurden jedoch weder Daten für die Subgruppe der Patienten mit metastasiertem Tumorleiden, noch für die Gesamtpopulation angegeben. Die Publikation wies außerdem in ihren Angaben mehrere Unstimmigkeiten auf. (Khodabakhshi et al. 2020) Die andere hier angeführte RCT nutzte die Verdopplungszeit des PSA (PSADT) als Surrogatparameter für das Fortschreiten des

Prostatakarzinoms der Patienten. In der Analyse gemäß Studienprotokoll zeigte sich hier kein signifikanter Effekt der KD. Ein solcher konnte lediglich in einer post hoc Analyse nach Adjustierung für multiple, von den Autoren propagierte Einflussfaktoren gefunden werden. (Freedland et al. 2020) Lediglich sechs der nicht kontrollierten Studien versuchten, eine Aussage über den Einfluss der KD auf die onkologischen Erkrankungen der Patienten zu machen. Fünf der sechs Arbeiten nutzten historische Kontrollen und verzichteten auf eine statistische Analyse der Signifikanz der Ergebnisse. In zwei dieser Publikationen zeigte sich ein Überleben, das weitgehend den historischen Kontrollen entsprach (Strowd et al. 2015, Woodhouse et al. 2019) und in zwei Weiteren ein numerisch besseres Überleben (Iyikesici 2019, Iyikesici 2020). Jedoch fand sich auch in einer der Studien eine Überlebensdauer, die kürzer als erwartet war (van der Louw et al. 2019). In einer Arbeit wurden annähernd gleichzeitig, im selben Krankenhaus behandelte Patienten, die keine KD angewandt haben, als Vergleichsgruppe gewählt. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Rieger et al. 2014).

Entsprechend muss konstatiert werden, dass es gegenwärtig keine Evidenz gibt, um die Frage: *„Hat die Anwendung einer ketogenen Diät einen positiven Einfluss auf das Überleben von onkologischen Patienten?“* zu bejahen.

Die Adhärenz der Teilnehmer wurde in allen kontrollierten Studien, sowie in dreizehn der nicht kontrollierten Studien analysiert. Es kam bei 322 eingeschlossenen Patienten in den kontrollierten Studien zu insgesamt 72 Studienabbrüchen, was einer Abbruchquote von etwa 25% entspricht. Jedoch waren diese mit 53% in der Interventions- und 47% in der Kontrollgruppe annähernd gleichmäßig verteilt. In den nicht kontrollierten Studien, in denen die Adhärenz analysiert wurde, zeigte sich jedoch, dass nur 60% (84 von 139) der Patienten die Diät für die jeweils vorgegebene Dauer der Intervention durchführen konnten. Gründe für den Abbruch der Intervention umfassten dabei unter anderem Probleme, diese in den Alltag integrieren zu können (Schmidt et al. 2011), sowie der Geschmack der Nahrungsmittel (Zahra et al. 2017).

Die Frage: *Ist die Umsetzung einer ketogenen Diät für onkologische Patienten realistisch?* lässt sich entsprechend dergestalt beantworten, dass die Umsetzung einer KD für die Patienten durchaus eine Herausforderung darstellt, jedoch die Mehrzahl derer, die sich für eine derartige Diät entscheiden, diese auch für mehrere Wochen beibehalten können.

Die Lebensqualität der Patienten wurde lediglich in einer der kontrollierten Studien mit einem validierten Instrument gemessen. Hierbei zeigte sich nach Adjustierung für verschiedene Ausgangsvariablen ein positiver Effekt der KD auf die physische Funktion, ohne signifikanten Einfluss auf das psychische Wohlbefinden der Patienten. (Cohen et al. 2018a) Von den nicht kontrollierten Studien analysierten vier ebendieser die Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 (EORTC Core Quality of Life Questionnaire). Die Resultate waren heterogen, wobei lediglich eine Arbeit eine Verbesserung feststellte (Tan-Shalaby et al. 2016). Eine weitere zeigte über den Studienverlauf eine weitgehend konstante Lebensqualität (Schmidt et al. 2011), wohingegen zwei der vier Publikationen eine Verringerung dokumentierten (van der Louw et al. 2019, Klement und Sweeney 2016).

Damit gibt es aktuell keine überzeugenden Daten, um die Frage: *„Kommt es durch eine ketogene Diät zu einer Verbesserung der Lebensqualität der onkologischen Patienten?“* positiv beantworten zu können.

Neben den möglichen positiven Effekten müssen bei jeder Intervention jedoch auch Nebenwirkungen und mögliche Komplikationen beachtet und gegen den zu erwartenden Nutzen abgewogen werden. Aus diesem Grund wird im Folgenden zunächst der Einfluss auf das Körpergewicht und die Körperzusammensetzung dargestellt. Einerseits werden ketogene Diäten oft explizit zum Zwecke des Gewichtsverlustes eingesetzt (Foster et al. 2003), andererseits ist die krebserkrankte Kachexie ein bedeutendes Problem bei der Betreuung onkologischer Patienten, das Lebenserwartung und Lebensqualität negativ beeinflussen kann. (Bruggeman et al. 2016) Anschließend werden die weiteren Nebenwirkungen der KD beleuchtet.

Alle drei RCTs konnten einen signifikant höheren Gewichtsverlust in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen. Allerdings zeigte sich in einer der beiden kontrollierten Studien kein signifikanter Gewichtsunterschied (Ok et al. 2018), während es in der Anderen einen signifikanten Gewichtsverlust bei Patienten mit Mamma- und Rektumkarzinom gab, während die KD bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren einen positiven Einfluss auf das Gewicht zu haben schien (Klement et al. 2020). Insgesamt 15 der nicht kontrollierten Studien haben das Gewicht der Patienten während der KD analysiert. Nur acht dieser Arbeiten haben jedoch die statistische Signifikanz dieser Veränderungen untersucht. In vier Studien zeigte sich ein signifikanter Gewichtsverlust, in drei ein nicht signifikanter Gewichtsverlust und nur

in einer fand man eine signifikante Zunahme des Körpergewichtes. In sechs der sieben Arbeiten, die auf eine statistische Analyse der Ergebnisse verzichteten und das Körpergewicht nur deskriptiv beschrieben, fand sich ein Gewichtsverlust und nur in einer eine Gewichtszunahme.

Neben der Entwicklung der Gesamtkörpermasse wurde jedoch auch die Veränderung der Körperzusammensetzung und hier vor allem der Fettmasse (FM) und fettfreien Körpermasse (FFM), in mehreren Studien analysiert. Hierbei zeigte sich in einer RCT eine signifikant stärkere Abnahme der Fettmasse in der Interventionsgruppe ohne signifikante Unterschiede der fettfreien Masse. (Cohen et al. 2018b) Die kontrollierte Studie von Klement et al. kommt für die Subgruppen der Mamma- und Rektumkarzinom Patienten zum gleichen Resultat, während die Subgruppe mit Kopf-Hals-Tumoren eine signifikante Zunahme der FFM ohne signifikante Veränderungen der FM zeigte. (Klement et al. 2020) Nur zwei nicht kontrollierte Studien analysierten Veränderungen der Körperzusammensetzung, wobei eine ebenfalls zu dem Ergebnis kam, dass es zu einer signifikanten Abnahme der FM ohne Veränderung der FFM gekommen ist (Klement und Sweeney 2016), während die andere keinerlei signifikante Veränderungen zeigte (Martin-McGill et al. 2018a).

Für die Fragestellung: *„Wird durch eine ketogene Diät das Körpergewicht und die Körperzusammensetzung von onkologischen Patienten günstig beeinflusst?“* ergibt sich damit, dass eine KD zu einem für onkologische Patienten ungünstigen Gewichtsverlust führen kann. Es gibt aktuell allerdings Daten, die annehmen lassen, dass der Verlust der funktionell wichtigen FFM geringer ausgeprägt ist als der Verlust an FM. Um diese Annahme zu sichern, wären jedoch weitere valide Studien nötig.

Nebenwirkungen einer KD für onkologische Patienten wurden je nur in einer RCT und einer CT untersucht. Dabei zeigten sich in der RCT mehr als doppelt so viele unerwünschte Ereignisse nach drei Monaten in der Interventionsgruppe, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei einer weiteren Kontrolle nach sechs Monaten war dieser Effekt jedoch deutlich geringer ausgeprägt. (Freedland et al. 2020) In der kontrollierten Studie wurden mit einem validierten Instrument postoperative Komplikationen und Probleme bei der Nahrungsaufnahme analysiert. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. (Ok et al. 2018) Neunzehn, der nicht kontrollierten Studien, haben die Nebenwirkungen einer KD analysiert, jedoch wurde nur in elf Studien ein validiertes Instrument zu diesem Zweck genutzt. Da die Patienten

oft zusätzlich chemo- und oder strahlentherapeutisch behandelt wurden, ist jedoch eine eindeutige Zuordnung der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse kaum möglich. Auch wenn die meisten Nebenwirkungen einen milden bis moderaten Schweregrad hatten und vor allem Schwäche, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und Verstopfungen dominierten, traten auch schwere Fälle von Dehydration, Hyperurikämie, ein Fall einer fatalen Neutropenie sowie zahlreiche, weitere adverse Effekte auf. Da die Nebenwirkungen einer KD nur in einem Teil der Studien überhaupt erfasst wurden und auch nur ein Teil dieser Studien dafür validierte Instrumente genutzt hat, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass aktuell die adversen Effekte einer KD unterschätzt werden. Außerdem sind in einem Teil der Arbeiten, vor allem wenn eine KD mit weiteren Therapiestrategien kombiniert wurde, auftretende Nebenwirkungen ausschließlich den weiteren, parallel zur KD durchgeführten Interventionen zugeordnet worden. Ein Beispiel hierfür ist die Studie von Lyikesici et al. Keine der in dieser Publikation dokumentierten Nebenwirkungen ist auf die Anwendung der KD zurückgeführt worden. Eine Begründung für diese Zuordnung der aufgetretenen adversen Effekte ist jedoch nicht erfolgt. (Lyikesici 2019)

Entsprechend ist die Frage: *„Sind im Rahmen einer ketogenen Diät Nebenwirkungen und ungünstige Effekte für onkologische Patienten zu erwarten?“* zu bejahen, da diese in mehreren Studien nachweislich auftraten und vermutlich in den aktuell vorliegenden Publikationen sogar noch unterschätzt werden.

Zusammenfassend ist damit festzustellen, dass es anhand der aktuell zur Thematik der ketogenen Diäten existierenden Studien nicht möglich ist, die zentrale Reviewfrage *„Führt eine ketogene Diät, bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen, zur Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte?“* zustimmend zu beantworten.

#### **4.2 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien**

Zur Erfassung der methodischen Qualität und Analyse des Verzerrungsrisikos in den eingeschlossenen Studien wurden in diesem Review verschiedene, validierte Instrumente genutzt. Der Begriff des Bias beschreibt in diesem Kontext eine Verzerrung der Studienergebnisse und damit jeden einflussnehmenden Prozess innerhalb der Studiendurchführung und -auswertung, der zu einer systematischen Abweichung der gemessenen, von den eigentlich richtigen Studienergebnisse führt (Jüni et al. 2001). Für die Untersuchung kontrollierter, sowie randomisierter,

kontrollierter Studien wurde die „SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) Methodology Checklist 2: Controlled Trials“ ((SIGN). 2014) genutzt, um mögliche Bias Quellen und andere methodische Schwächen zu identifizieren. Andere Studientypen wurden mit Hilfe des „Cochrane Risk of Bias Tool“ (Higgins et al. 2019) bewertet. Zusätzlich erfolgte hier eine Einschätzung gemäß der „Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009)“ (Howick 2009), die zusätzlich zu weiteren Kommentaren zur Methodologie tabellarisch dargestellt wurde. Mit diesen Werkzeugen erfolgte eine Beurteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien, wobei eine hohe Qualität für eine geringe Wahrscheinlichkeit spricht, dass es zu einer Verzerrung der Resultate gekommen ist.

In Zusammenschau aller Daten zeigt sich, dass die methodische Qualität der Mehrzahl der Studien zum Thema KD gering und das Risiko für Verzerrung entsprechend hoch ist. Von besonderer Bedeutung dürfte hierbei der Selektionsbias sein, der bereits bei der Auswahl der Studienteilnehmer entsteht (Jüni et al. 2001). Es ist davon auszugehen, dass auf Grund des damit verbundenen Aufwandes vor allem relativ junge, gesunde und motivierte Patienten an Studien zur Anwendung einer KD teilnehmen. So reichte das Durchschnittsalter in den eingeschlossenen RCTs und CTs von 44,8 - 66,3 Jahren, wohingegen beispielsweise in Deutschland das mediane Alter zum Diagnosezeitpunkt einer Krebserkrankung bei 69 Jahren liegt (Kraywinkel et al. 2012). Dementsprechend ist davon auszugehen, dass die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse auf die Gesamtheit aller onkologischen Patienten eingeschränkt ist. Diese Bedenken werden verstärkt durch weitere methodische Probleme, wie die geringe Größe der Interventions- und Kontrollgruppen in den Studien, die oftmals hohen Abbruchraten sowie den Fakt, dass in mehreren Studien eine KD in Kombination mit weiteren konventionellen und experimentellen Therapien kombiniert wurde. Folglich ist es nicht möglich, die Effekte den jeweiligen Interventionen eindeutig zuzuordnen.

Außerdem sollte an dieser Stelle erwähnt werden, dass bei mindestens fünf der analysierten Arbeiten ein potentieller Interessenkonflikt der Autoren besteht, da diese entweder durch eine Firma, die Diätprodukte für eine KD vertreibt, gefördert wurden oder ihnen selbst Anteile an entsprechenden Unternehmen gehören. (Jansen und Walach 2016, Martin-McGill et al. 2018a, Martin-McGill et al. 2018b, Rieger et al. 2014, Schwalb et al. 2016)

Weiterhin problematisch ist, dass die in den Studien eingesetzten Diäten nicht nur ein hohes Maß an Heterogenität aufweisen, sondern in den jeweiligen Publikationen oft nur unzureichend beschrieben sind. Insbesondere die Art der KD, die verwendet wurde, ist oftmals schlecht beschrieben und die genaue Zusammensetzung entsprechend unklar. Eine weitere Quelle der Heterogenität zwischen den Studien sind neben den zusätzlich zur KD durchgeführten Interventionen auch die jeweilige Tumorart der Patienten. Dabei beschäftigen sich nicht nur verschiedene Arbeiten mit jeweils unterschiedlichen malignen Entitäten, sondern in einigen Studien wurden auch Patienten mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen zusammengefasst.

#### **4.3 Methodische Limitationen dieses systematischen Reviews**

Ein systematisches Review ist grundsätzlich gut geeignet, um die vorhandene Evidenz zu einem bestimmten Thema zusammenzufassen und zu analysieren. (Dalton et al. 2017) Entsprechend der EPOC (Effective Practice and Organisation of Care) Empfehlungen ((EPOC) 2020) sind neben RCTs und CTs auch nicht kontrollierte Studien eingeschlossen worden. Weiterhin wurden in dieser Arbeit, auf Grund der geringen Anzahl an Studien, die zum Gebiet der ketogenen Diäten existieren, zusätzlich auch Fallserien und Fallberichte analysiert. Um den Ein- und Ausschluss von Studien möglichst transparent zu machen, wurden die dafür herangezogenen Kriterien analog zum PICO (Population-Intervention-Comparison-Outcome) Schema tabellarisch dargestellt. Außerdem ist der Auswahlprozess der Studien mit Hilfe eines „PRISMA-Flowcharts“ (Moher et al. 2009) visualisiert wurden.

Durch den Einsatz von validierten Instrumenten zur Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien wurde versucht, mögliche Verzerrungen der Ergebnisse zu erkennen und transparent darzustellen. Allerdings ist auf Grund der Vielzahl an methodischen Schwächen der eingeschlossenen Studien auch die Aussagekraft dieses Reviews limitiert. Weiterhin konnte wegen der vorgenannten methodischen Limitationen der eingeschlossenen Arbeiten und deren Heterogenität bezüglich Studienpopulation, Intervention und gemessenen Outcomeparametern keine Metaanalyse durchgeführt und damit auch keine Moderatoren des Effektes ketogener Diäten identifiziert werden.

Für dieses systematische Review wurde eine extensive Literaturrecherche durchgeführt. Für jede der fünf durchsuchten Datenbanken wurde eine hochsensitive

Suchstrategie entwickelt, die Stichwörter und „MeshTerms“ zum Thema Krebs und ketogene Diäten enthält und öffentlich einsehbar publiziert wurde. Nach der Entfernung der Duplikate wurde das anschließende Titel-Abstract Screening durch zwei unabhängige Personen durchgeführt. Dennoch ist auf Grund der Vielzahl an Bezeichnungen, die auf diesem Forschungsfeld verwendet wird, nicht sicher auszuschließen, dass nicht einzelne, relevante Publikationen übersehen wurden. Da lediglich Literatur berücksichtigt worden ist, die auf Deutsch oder Englisch publiziert wurde, ist ein gewisses Maß an Sprachbias nicht auszuschließen. Die Bedeutung dieser Bias Quelle ist jedoch insgesamt wahrscheinlich als eher gering zu betrachten (Jüni et al. 2002). Da die Thematik der ketogenen Diäten in den letzten Jahren zunehmend durch höherwertige klinische Studien, inklusive RCTs, beleuchtet wird, werden die Erkenntnisse dieses Reviews voraussichtlich in Zukunft erweitert werden.

#### **4.4 Bedeutung der Ergebnisse für die klinische Praxis**

Im Rahmen dieses systematischen Reviews wurde versucht, den aktuellen Stand der klinischen Forschung zum Thema ketogene Diäten bestmöglich abzubilden, um die Frage zu beantworten, ob eine solche Intervention patientenrelevante Endpunkte bei Patienten mit Tumorleiden positiv beeinflussen kann. Dabei fand sich jedoch weder in aktuellen kontrollierten und zum Teil randomisierten Studien noch bei anderen Studientypen klare Evidenz für einen positiven Effekt der KD in der Onkologie. Weder konnte eine Verbesserung des Überlebens noch der Lebensqualität der Patienten nachgewiesen werden. Auch eine mögliche positive Beeinflussung der Nebenwirkungen einer konventionellen onkologischen Therapie zeigte sich in den hier analysierten Arbeiten nicht. Daten, die solche Verbesserungen patientenrelevanter Endpunkte nahelegen, sind oft nur bei einzelnen Subgruppen der Studienpopulation oder in post hoc Analysen gefunden wurden.

Die aktuelle S3 Leitlinie „Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen“ empfiehlt auf Grund der aktuellen Studienlage bereits explizit, eine KD nicht mit dem Ziel einer günstigen Beeinflussung des Krankheitsverlaufes von Mamma- oder Prostatakarzinomen zu empfehlen und eine KD grundsätzlich nicht zu empfehlen, um eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten zu erreichen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2021).

Es ist festzuhalten, dass es aktuell keine überzeugende Evidenzgrundlage gibt, den routinemäßigen Einsatz einer ketogenen Diät onkologischen Patienten anzuraten. Gleichzeitig werden mögliche Nebenwirkungen dieser Intervention offenbar unterschätzt, da weniger als die Hälfte aller Studien auf dem Gebiet der KD, auftretende Nebenwirkungen überhaupt erfasst haben. Insbesondere der bei einer solchen Diät häufig auftretende Gewichtsverlust, muss bei onkologischen Patienten kritisch betrachtet werden. Auch die aktuelle Leitlinie kommt auf Grund des, mit einer solchen Diät einhergehenden Risikos, für das Auftreten einer Mangelernährung zu dem Ergebnis: „Eine ketogene Ernährung soll nicht bei normalgewichtigen und untergewichtigen Patientinnen empfohlen werden.“ (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2021) Folglich ergibt sich in der Zusammenschau, dass aktuell ein standardmäßiger Einsatz einer ketogenen Intervention bei onkologischen Patienten nicht gerechtfertigt ist. Eine KD sollte außerhalb klinischer Studien allenfalls nach äußerst kritischer Betrachtung der jeweiligen Situation des einzelnen Patienten im Sinne eines individuellen Heilversuches in Erwägung gezogen werden. Weiterhin sollten Patienten, die eine KD in Erwägung ziehen, eine Aufklärung über die Risiken und Nebenwirkungen einer KD erhalten. Eine derartige Empfehlung sollte in der entsprechenden Leitlinie ergänzt werden.

#### **4.5 Bedeutung für die medizinische Forschung**

Nach kritischer Analyse aller, derzeit zum Thema ketogene Diäten in der onkologischen Praxis vorhandenen Arbeiten, zeigt sich, dass es nach wie vor an hochwertigen Studien und Evidenz für oder gegen diese Intervention mangelt. Dabei lassen sich mehrere zentrale Probleme erkennen, die von zukünftigen Studien auf diesem Gebiet adressiert werden sollten.

Eines dieser Probleme stellt die oft mangelhafte Beschreibung des in der Studie genutzten Diätregimes dar. Ohne eine genaue Erläuterung der Intervention selbst ist jedoch keine Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Arbeiten möglich. Auch die Frage ob und wenn ja, welche Form, einer KD positive Effekte für die Patienten hat, kann nur beantwortet werden, wenn eine möglichst genaue Beschreibung der Diät erfolgt und die genutzten Protokolle detailliert publiziert werden.

Außerdem wird die ketogene Diät oft in Kombination mit anderen onkologischen Therapien im Rahmen der Studien eingesetzt. Um jedoch die positiven und negativen

Effekte im Verlauf eindeutig der KD zuordnen zu können, ist es von elementarer Wichtigkeit, dass sich die Interventions- und Kontrollgruppe nicht nur demographisch, sondern auch in Bezug auf den Einsatz weiterer Therapieverfahren möglichst wenig unterscheiden. Insbesondere eine kombinierte Anwendung der KD mit anderen experimentellen Verfahren in der Interventionsgruppe sollte entsprechend möglichst vermieden werden.

Daten aus vorklinischen Studien legen nahe, dass die Effektivität einer KD bei Tumorerkrankungen von einer Vielzahl von Variablen abhängen könnte. Folglich sollte bei zukünftigen Studien auch die jeweilige onkologische Erkrankung der Patienten möglichst genau beschrieben werden. Nur so ist es langfristig möglich, klinisch relevante Prädiktoren, die für oder gegen eine KD sprechen, zu identifizieren.

Abschließend sollte erwähnt werden, dass trotz einer Vielzahl von Studien, auch wenn diese in der Mehrzahl relevante methodische Limitationen haben, ein Nutznachweis ketogener Diäten bei onkologischen Erkrankungen bisher nicht gelungen ist. Aktuelle Studien zu dieser Thematik mangelt es auf Grund der oft sehr niedrigen Zahl an eingeschlossenen Patienten oft an ausreichender Teststärke. Aus diesem Grund kann nicht mit hinreichender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die mangelnde Effektivität der KD nicht durch einen Fehler zweiter Art bedingt ist. Bei zwei der drei RCTs wurde die geringe Power der Studie als zentrale Limitation bereits von den Autoren angeführt (Freedland et al. 2020, Cohen et al. 2019). Nur eine der drei Studien gab eine Power von 80% an, wobei jedoch aus der Publikation nicht eindeutig hervorgeht, auf welchen Outcomeparameter sich diese Angabe bezieht (Khodabakhshi et al. 2020). Aus diesem Grund sollten zukünftige Arbeiten ausschließlich nach korrekter und vollständiger Power-Analyse mit einer ausreichenden Zahl an Teilnehmern durchgeführt werden. Nur so kann eine solche Studie im Falle, dass eine KD tatsächlich keinen Nutzen bei onkologischen Erkrankungen hat, die Wirksamkeit dieser Intervention eindeutig widerlegen. Falls der Nutzen einer ketogenen Diät für Patienten mit Tumorerkrankung auf diese Art widerlegt wird, dann sollte auf weitere Arbeiten zu dieser Thematik verzichtet werden. So könnte der Anteil der begrenzten wissenschaftlichen Ressourcen für andere medizinische Fragestellungen eingesetzt werden, der derzeit in der Erforschung dieser Thematik gebunden ist.

## 5 Schlussfolgerungen

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine große Anzahl an klinischen Studien zum Einsatz einer ketogenen Diät bei onkologischen Patienten identifiziert. Trotz der Vielzahl an einbezogenen Publikationen fand sich jedoch keine ausreichende Evidenz für einen positiven Effekt auf patientenrelevante Endpunkte. Insbesondere eine günstige Beeinflussung des Überlebens der Patienten und eine Verbesserung ihrer Lebensqualität konnten nicht nachgewiesen werden. Die zentrale Reviewfrage ist folglich negativ zu beantworten.

Gleichzeitig zeigte sich in dieser Arbeit, dass eine solche Diät mit einem erheblichen Maß an Nebenwirkungen und Risiken einhergehen kann. Diese Problematik scheint allerdings gegenwärtig noch unterschätzt zu werden.

Auf Basis der aktuellen Datenlage sollte onkologischen Patienten nicht zur Anwendung einer ketogenen Diät geraten werden, insbesondere nicht außerhalb von kontrollierten Studien.

Jeder Patient, der die Anwendung einer solchen Diät dennoch in Erwägung zieht, sollte eine Aufklärung bezüglich der Risiken und möglichen Nebenwirkungen erhalten. Eine entsprechende Empfehlung sollte auch in der korrespondierenden Leitlinie ergänzt werden.

Allerdings gibt es aktuell nur sehr wenige, qualitativ hochwertige, klinische Studien zum Nutzen ketogener Diäten in der Onkologie. Entsprechend wäre eine ausreichend groß angelegte, randomisiert kontrollierte Arbeit, mit adäquater Power, wünschenswert, um zu einem finalen Urteil zu gelangen und damit den lange währenden Disput, über den Wert einer KD für Tumorpatienten, zu beenden.

Während der Konzeption neuer Studien können die Daten und Schlussfolgerungen dieses Reviews als Anhaltspunkte dienen, um methodische Probleme, wie sie in den hier analysierten Publikationen aufgetreten sind, in Zukunft zu vermeiden.

## 6 Literatur- und Quellenverzeichnis

- (EPOC) CEPaOoC 2020. What study designs can be considered for inclusion in an EPOC review and what should they be called? EPOC resources for review authors
- (SIGN). SIGN. 2014. Methodology Checklist 2: Controlled Trials.
- Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, Rho JM, Lynch A, Stafford P, Scheck AC. 2012. The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma. *PLoS One*, 7 (5):e36197.
- Aminzadeh-Gohari S, Feichtinger RG, Vidali S, Locker F, Rutherford T, O'Donnell M, Stöger-Kleiber A, Mayr JA, Sperl W, Kofler B. 2017. A ketogenic diet supplemented with medium-chain triglycerides enhances the anti-tumor and anti-angiogenic efficacy of chemotherapy on neuroblastoma xenografts in a CD1-nu mouse model. *Oncotarget*, 8 (39):64728-64744.
- Auvin S. 2012. Should we routinely use modified Atkins diet instead of regular ketogenic diet to treat children with epilepsy? *Seizure*, 21 (4):237-240.
- Bartmann C, Janaki Raman SR, Flöter J, Schulze A, Bahlke K, Willingstorfer J, Strunz M, Wöckel A, Klement RJ, Kapp M, Djuzenova CS, Otto C, Kämmerer U. 2018. Beta-hydroxybutyrate (3-OHB) can influence the energetic phenotype of breast cancer cells, but does not impact their proliferation and the response to chemotherapy or radiation. *Cancer & Metabolism*, 6 (1):8.
- Bowers LW, Rossi EL, O'Flanagan CH, deGraffenried LA, Hursting SD. 2015. The Role of the Insulin/IGF System in Cancer: Lessons Learned from Clinical Trials and the Energy Balance-Cancer Link. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 6:77.
- Bruggeman AR, Kamal AH, LeBlanc TW, Ma JD, Baracos VE, Roeland EJ. 2016. Cancer Cachexia: Beyond Weight Loss. *J Oncol Pract*, 12 (11):1163-1171.
- Carracedo A, Cantley LC, Pandolfi PP. 2013. Cancer metabolism: fatty acid oxidation in the limelight. *Nat Rev Cancer*, 13 (4):227-232.
- Chang CH, Qiu J, O'Sullivan D, Buck MD, Noguchi T, Curtis JD, Chen Q, Gindin M, Gubin MM, van der Windt GJ, Tonc E, Schreiber RD, Pearce EJ, Pearce EL. 2015. Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression. *Cell*, 162 (6):1229-1241.
- Chang HT, Olson LK, Schwartz KA. 2013. Ketolytic and glycolytic enzymatic expression profiles in malignant gliomas: implication for ketogenic diet therapy. *Nutr Metab (Lond)*, 10 (1):47.
- Chen W, Kossoff EH. 2012. Long-term follow-up of children treated with the modified Atkins diet. *J Child Neurol*, 27 (6):754-758.
- Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Gower BA. 2019. A Ketogenic Diet Is Acceptable in Women with Ovarian and Endometrial Cancer and Has No Adverse Effects on Blood Lipids: a Randomized, Controlled Trial. *Nutrition and cancer*.
- Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Soleymani T, Gower BA. 2018a. Favorable Effects of a Ketogenic Diet on Physical Function, Perceived Energy, and Food Cravings in Women with Ovarian or Endometrial Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*, 10 (9).
- Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Alvarez RD, Leath CA, III, Huh WK, Bevis KS, Kim KH, Straughn JM, Jr., Gower BA. 2018b. A Ketogenic Diet Reduces

- Central Obesity and Serum Insulin in Women with Ovarian or Endometrial Cancer. *J Nutr*, 148 (8):1253-1260.
- Dalton J, Booth A, Noyes J, Sowden AJ. 2017. Potential value of systematic reviews of qualitative evidence in informing user-centered health and social care: findings from a descriptive overview. *J Clin Epidemiol*, 88:37-46.
- De Feyter HM, Behar KL, Rao JU, Madden-Hennessey K, Ip KL, Hyder F, Drewes LR, Geschwind JF, de Graaf RA, Rothman DL. 2016. A ketogenic diet increases transport and oxidation of ketone bodies in RG2 and 9L gliomas without affecting tumor growth. *Neuro Oncol*, 18 (8):1079-1087.
- Epstein T, Xu L, Gillies RJ, Gatenby RA. 2014. Separation of metabolic supply and demand: aerobic glycolysis as a normal physiological response to fluctuating energetic demands in the membrane. *Cancer Metab*, 2:7.
- Estrella V, Chen T, Lloyd M, Wojtkowiak J, Cornnell HH, Ibrahim-Hashim A, Bailey K, Balagurunathan Y, Rothberg JM, Sloane BF, Johnson J, Gatenby RA, Gillies RJ. 2013. Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion. *Cancer Res*, 73 (5):1524-1535.
- Feichtinger RG, Neureiter D, Mayr JA, Zimmermann FA, Berthold F, Jones N, Sperl W, Kofler B. 2011. Loss of mitochondria in ganglioneuromas. *Front Biosci (Elite Ed)*, 3:179-186.
- Feichtinger RG, Lang R, Geilberger R, Rathje F, Mayr JA, Sperl W, Bauer JW, Hauser-Kronberger C, Kofler B, Emberger M. 2018. Melanoma tumors exhibit a variable but distinct metabolic signature. *Exp Dermatol*, 27 (2):204-207.
- Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS, Klein S. 2003. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*, 348 (21):2082-2090.
- Freedland SJ, Allen J, Jarman A, Oyekunle T, Armstrong AJ, Moul JW, Sandler HM, Posadas E, Levin D, Wiggins E, Howard LE, Wu Y, Lin PH. 2020. A Randomized Controlled Trial of a 6-Month Low-Carbohydrate Intervention on Disease Progression in Men with Recurrent Prostate Cancer: Carbohydrate and Prostate Study 2 (CAPS2). *Clin Cancer Res*, 26 (12):3035-3043.
- Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA. 2004. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 70 (3):243-251.
- Glew RH. 2010. You can get there from here: acetone, anionic ketones and even-carbon fatty acids can provide substrates for gluconeogenesis. *Niger J Physiol Sci*, 25 (1):2-4.
- Gogvadze V, Zhivotovsky B, Orrenius S. 2010. The Warburg effect and mitochondrial stability in cancer cells. *Mol Aspects Med*, 31 (1):60-74.
- Halestrap AP. 2012. The monocarboxylate transporter family--Structure and functional characterization. *IUBMB Life*, 64 (1):1-9.
- Hay N. 2016. Reprogramming glucose metabolism in cancer: can it be exploited for cancer therapy? *Nat Rev Cancer*, 16 (10):635-649.
- Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. 2019. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons.
- Hopkins BD, Pauli C, Du X, Wang DG, Li X, Wu D, Amadiume SC, Goncalves MD, Hodakoski C, Lundquist MR, Bareja R, Ma Y, Harris EM, Sboner A, Beltran H, Rubin MA, Mukherjee S, Cantley LC. 2018. Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. *Nature*, 560 (7719):499-503.
- Howick J. 2009. *Oxford Centre for Evidence-based Medicine—Levels of Evidence (March 2009)*.

- Huang D, Li T, Wang L, Zhang L, Yan R, Li K, Xing S, Wu G, Hu L, Jia W. 2016. Hepatocellular carcinoma redirects to ketolysis for progression under nutrition deprivation stress. *Cell research*, 26 (10):1112-1130.
- Iyikesici MS. 2019. Feasibility study of metabolically supported chemotherapy with weekly carboplatin/paclitaxel combined with ketogenic diet, hyperthermia and hyperbaric oxygen therapy in metastatic non-small cell lung cancer. *Int J Hyperthermia*, 36 (1):446-455.
- Iyikesici MS. 2020. Long-Term Survival Outcomes of Metabolically Supported Chemotherapy with Gemcitabine-Based or FOLFIRINOX Regimen Combined with Ketogenic Diet, Hyperthermia, and Hyperbaric Oxygen Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer. *Complement Med Res*, 27 (1):31-39.
- Jansen N, Walach H. 2016. The development of tumours under a ketogenic diet in association with the novel tumour marker TKTL1: A case series in general practice. *Oncol Lett*, 11 (1):584-592.
- Ji CC, Hu YY, Cheng G, Liang L, Gao B, Ren YP, Liu JT, Cao XL, Zheng MH, Li SZ, Wan F, Han H, Fei Z. 2020. A ketogenic diet attenuates proliferation and stemness of glioma stem-like cells by altering metabolism resulting in increased ROS production. *Int J Oncol*, 56 (2):606-617.
- Jüni P, Altman DG, Egger M. 2001. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *Bmj*, 323 (7303):42-46.
- Jüni P, Holenstein F, Sterne J, Bartlett C, Egger M. 2002. Direction and impact of language bias in meta-analyses of controlled trials: empirical study. *Int J Epidemiol*, 31 (1):115-123.
- Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Mehrad-Majd H, Kalamian M, Davoodi SH. 2020. Feasibility, Safety, and Beneficial Effects of MCT-Based Ketogenic Diet for Breast Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial Study. *Nutr Cancer*, 72 (4):627-634.
- Klement RJ, Sweeney RA. 2016. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. *BMC research notes*, 9:143.
- Klement RJ, Schäfer G, Sweeney RA. 2020. A ketogenic diet exerts beneficial effects on body composition of cancer patients during radiotherapy: An interim analysis of the KETOCOMP study. *J Tradit Complement Med*, 10 (3):180-187.
- Kraywinkel K, Bertz J, Laudi A, Wolf U. 2012. Epidemiology and Early Diagnosis of Common Cancers in Germany.
- Laffel L. 1999. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 15 (6):412-426.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF) 2021. 05.01.2022. Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Langversion 1.1
- Li J, Zhang H, Dai Z. 2021. Cancer Treatment With the Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-analysis of Animal Studies. *Front Nutr*, 8:594408.
- Liberti MV, Locasale JW. 2016. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends Biochem Sci*, 41 (3):211-218.
- Locasale JW, Grassian AR, Melman T, Lyssiotis CA, Mattaini KR, Bass AJ, Heffron G, Metallo CM, Muranen T, Sharfi H, Sasaki AT, Anastasiou D, Mullarky E, Vokes NI, Sasaki M, Beroukhim R, Stephanopoulos G, Ligon AH, Meyerson M, Richardson AL, Chin L, Wagner G, Asara JM, Brugge JS, Cantley LC, Vander Heiden MG. 2011. Phosphoglycerate dehydrogenase diverts glycolytic flux and contributes to oncogenesis. *Nature Genetics*, 43 (9):869-874.

- Lunt SY, Vander Heiden MG. 2011. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 27:441-464.
- Madhukar NS, Warmoes MO, Locasale JW. 2015. Organization of enzyme concentration across the metabolic network in cancer cells. *PLoS One*, 10 (1):e0117131.
- Martin-McGill K, Cherry G, Marson A, Smith CT, Jenkinson M. 2018a. Ketogenic diets as an adjuvant therapy in glioblastoma (keating): a mixed method approach to assessing trial feasibility. *Neuro-oncology*, 20:vi17-.
- Martin-McGill KJ, Marson AG, Tudur Smith C, Jenkinson MD. 2018b. The Modified Ketogenic Diet in Adults with Glioblastoma: An Evaluation of Feasibility and Deliverability within the National Health Service. *Nutr Cancer*, 70 (4):643-649.
- Mavropoulos JC, Buschemeyer WC, 3rd, Tewari AK, Rokhfeld D, Pollak M, Zhao Y, Febbo PG, Cohen P, Hwang D, Devi G, Demark-Wahnefried W, Westman EC, Peterson BL, Pizzo SV, Freedland SJ. 2009. The effects of varying dietary carbohydrate and fat content on survival in a murine LNCaP prostate cancer xenograft model. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2 (6):557-565.
- McGarry JD, Foster DW. 1980. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem*, 49:395-420.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Bmj*, 339:b2535.
- Molenaar D, van Berlo R, de Ridder D, Teusink B. 2009. Shifts in growth strategies reflect tradeoffs in cellular economics. *Mol Syst Biol*, 5:323.
- Ok JH, Lee H, Chung HY, Lee SH, Choi EJ, Kang CM, Lee SM. 2018. The Potential Use of a Ketogenic Diet in Pancreatobiliary Cancer Patients After Pancreatectomy. *Anticancer Res*, 38 (11):6519-6527.
- Pfeiffer T, Schuster S, Bonhoeffer S. 2001. Cooperation and competition in the evolution of ATP-producing pathways. *Science*, 292 (5516):504-507.
- Rieger J, Bähr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Brucker D, Walenta S, Kämmerer U, Coy JF, Weller M, Steinbach JP. 2014. ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol*, 44 (6):1843-1852.
- Sauer LA, Dauchy RT. 1983. Ketone body, glucose, lactic acid, and amino acid utilization by tumors in vivo in fasted rats. *Cancer Res*, 43 (8):3497-3503.
- Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kammerer U. 2011. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutrition & metabolism*, 8 (1):54.
- Schwalb M, Taubmann M, Hines S, Reinwald H, Ruggiero M. 2016. Clinical Observation of a Novel, Complementary, Immunotherapeutic Approach based on Ketogenic Diet, Chondroitin Sulfate, Vitamin D3, Oleic Acid and a Fermented Milk and Colostrum Product. *American Journal of Immunology*, 12:91-98.
- Sena LA, Chandel NS. 2012. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell*, 48 (2):158-167.
- Seyfried TN, Sanderson TM, El-Abbadi MM, McGowan R, Mukherjee P. 2003. Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer. *Br J Cancer*, 89 (7):1375-1382.
- Seyfried TN, Kiebish MA, Marsh J, Shelton LM, Huysentruyt LC, Mukherjee P. 2011. Metabolic management of brain cancer. *Biochim Biophys Acta*, 1807 (6):577-594.
- Shakery A, Pourvali K, Ghorbani A, Fereidani SS, Zand H. 2018. Beta-Hydroxybutyrate Promotes Proliferation, Migration and Stemness in a

- Subpopulation of 5FU Treated SW480 Cells: Evidence for Metabolic Plasticity in Colon Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 19 (11):3287-3294.
- Shestov AA, Liu X, Ser Z, Cluntun AA, Hung YP, Huang L, Kim D, Le A, Yellen G, Albeck JG, Locasale JW. 2014. Quantitative determinants of aerobic glycolysis identify flux through the enzyme GAPDH as a limiting step. *Elife*, 3.
- Simonnet H, Demont J, Pfeiffer K, Guenaneche L, Bouvier R, Brandt U, Schagger H, Godinot C. 2003. Mitochondrial complex I is deficient in renal oncocytomas. *Carcinogenesis*, 24 (9):1461-1466.
- Sonveaux P. 2017. ROS and radiotherapy: more we care. *Oncotarget*, 8 (22):35482-35483.
- Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, Lagae L, Lambrechts D, Braakman HMH, Majoie M. 2020. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst*, 36 (6):1099-1109.
- Stafford P, Abdelwahab MG, Kim DY, Preul MC, Rho JM, Scheck AC. 2010. The ketogenic diet reverses gene expression patterns and reduces reactive oxygen species levels when used as an adjuvant therapy for glioma. *Nutr Metab (Lond)*, 7:74.
- Strowd RE, Cervenka MC, Henry BJ, Kossoff EH, Hartman AL, Blakeley JO. 2015. Glycemic modulation in neuro-oncology: experience and future directions using a modified Atkins diet for high-grade brain tumors. *Neurooncol Pract*, 2 (3):127-136.
- Tan-Shalaby JL, Carrick J, Edinger K, Genovese D, Liman AD, Passero VA, Shah RB. 2016. Modified Atkins diet in advanced malignancies - final results of a safety and feasibility trial within the Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System. *Nutr Metab (Lond)*, 13:52.
- Urbain P, Strom L, Morawski L, Wehrle A, Deibert P, Bertz H. 2017. Impact of a 6-week non-energy-restricted ketogenic diet on physical fitness, body composition and biochemical parameters in healthy adults. *Nutr Metab (Lond)*, 14:17.
- van der Louw E, Olieman JF, van den Bemt P, Bromberg JEC, Oomen-de Hoop E, Neuteboom RF, Catsman-Berrevoets CE, Vincent A. 2019. Ketogenic diet treatment as adjuvant to standard treatment of glioblastoma multiforme: a feasibility and safety study. *Ther Adv Med Oncol*, 11:1758835919853958.
- Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. 2009. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 324 (5930):1029-1033.
- Warburg O. 1925. The metabolism of carcinoma cells. *The Journal of Cancer Research*, 9 (1):148-163.
- Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. 2020. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab*, 33:102-121.
- Wellen KE, Thompson CB. 2012. A two-way street: reciprocal regulation of metabolism and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 13 (4):270-276.
- Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, Vernon MC, Volek JS, Wortman JA, Yancy WS, Phinney SD. 2007. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr*, 86 (2):276-284.
- Wilder R. 1921. High fat diets in epilepsy. *Mayo Clin Bull*, 2:308.
- Woodhouse C, Ward T, Gaskill-Shiple M, Chaudhary R. 2019. Feasibility of a modified Atkins diet in glioma patients during radiation and its effect on radiation sensitization. *Curr Oncol*, 26 (4):e433-e438.

- Woolf EC, Curley KL, Liu Q, Turner GH, Charlton JA, Preul MC, Scheck AC. 2015. The Ketogenic Diet Alters the Hypoxic Response and Affects Expression of Proteins Associated with Angiogenesis, Invasive Potential and Vascular Permeability in a Mouse Glioma Model. *PLoS One*, 10 (6):e0130357.
- Ying H, Kimmelman AC, Lyssiotis CA, Hua S, Chu GC, Fletcher-Sananikone E, Locasale JW, Son J, Zhang H, Coloff JL, Yan H, Wang W, Chen S, Viale A, Zheng H, Paik JH, Lim C, Guimaraes AR, Martin ES, Chang J, Hezel AF, Perry SR, Hu J, Gan B, Xiao Y, Asara JM, Weissleder R, Wang YA, Chin L, Cantley LC, DePinho RA. 2012. Oncogenic Kras maintains pancreatic tumors through regulation of anabolic glucose metabolism. *Cell*, 149 (3):656-670.
- Zahra A, Fath MA, Opat E, Mapuskar KA, Bhatia SK, Ma DC, Rodman SN, III, Snyders TP, Chenard CA, Eichenberger-Gilmore JM, Bodeker KL, Ahmann L, Smith BJ, Vollstedt SA, Brown HA, Hejleh TA, Clamon GH, Berg DJ, Szweda LI, Spitz DR, Buatti JM, Allen BG. 2017. Consuming a Ketogenic Diet while Receiving Radiation and Chemotherapy for Locally Advanced Lung Cancer and Pancreatic Cancer: The University of Iowa Experience of Two Phase 1 Clinical Trials. *Radiat Res*, 187 (6):743-754.

## 7 Anhang

### 7.1 SIGN Checklisten der eingeschlossenen, randomisierten kontrollierten Studien



#### Methodology Checklist 2: Controlled Trials

Study identification Stephen J. Freedland, Jenifer Allen, Aubrey Jarman, et al. :A Randomized Controlled Trial of a 6-month low carbohydrate intervention on disease progression in men with recurrent prostate cancer: Carbohydrate and Prostate Study 2 (CAPS2); *Clin Cancer Res* Published OnlineFirst February 27, 2020

Guideline topic:	Key Question No:	Reviewer: MR
------------------	------------------	--------------

Before completing this checklist, consider:

1. Is the paper a randomised controlled trial or a controlled clinical trial? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a controlled clinical trial questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question  2. Other reason  (please specify):

#### SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

In a well conducted RCT study...		Does this study do it?	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <sup>i</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised. <sup>ii</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used. <sup>iii</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	Subjects and investigators are kept 'blind' about treatment allocation. <sup>iv</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial. <sup>v</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation. <sup>vi</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way. <sup>vii</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed? <sup>viii</sup>	Treatment: 13% Placebo: 31%	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis). <sup>ix</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites. <sup>x</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>

## SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i> <sup>xi</sup>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	Yes
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<p><b>Author:</b> “In conclusion, an LCD intervention among men with BCR results in significant weight loss, improvements in HDL, reductions in triglycerides and Hba1c with no impact on PSA kinetics. In a post-hoc exploratory analysis, there was a suggestion that PSADT may be slowed after accounting for weight loss induced hemoconcentration and baseline confounders. Future larger studies are thus needed to test the potential benefits of a LCD with more reliable surrogates of tumor growth and cancer specific mortality, such as metastasis free survival.<sup>53</sup> However, for men who desire the metabolic and weight loss benefits of LCD, our data support its use for men with BCR given an acceptable toxicity profile and no adverse effect on tumor growth.”</p> <p><b>Reviewer:</b> Per protocol analysis showed no difference between the groups for the primary endpoint, but significant weight loss in the intervention group.</p>	



## Methodology Checklist 2: Controlled Trials

Study identification Adeleh Khodabakhshi, Mohammad Esmaeil Akbari, Hamid Reza Mirzaei, Hassan Mehrad-Majd, Miriam Kalamian & Sayed Hossein Davoodi (2019): Feasibility, Safety, and Beneficial Effects of MCT-Based Ketogenic Diet for Breast Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial Study, Nutrition and Cancer

Guideline topic: \_\_\_\_\_ Key Question No: \_\_\_\_\_ Reviewer: MR

Before completing this checklist, consider:

1. Is the paper a **randomised controlled trial** or a **controlled clinical trial**? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a **controlled clinical trial** questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question  2. Other reason  (please specify): \_\_\_\_\_

### SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

<i>In a well conducted RCT study...</i>		<i>Does this study do it?</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <sup>i</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised. <sup>ii</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used. <sup>iii</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	Subjects and investigators are kept 'blind' about treatment allocation. <sup>iv</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial. <sup>v</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation. <sup>vi</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way. <sup>vii</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed? <sup>viii</sup>	Treatment: 10 (25%) Placebo: 7 (19%)	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis). <sup>ix</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites. <sup>x</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

## SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows.<sup>x1</sup></i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	The effect of the intervention regarding the overall survival is questionable due to inconsistencies between the Kaplan-Meier chart and the possible follow up period, as well as the lack of information about the context factors
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Due to the lack of important information and multiple inconsistencies: No
2.4	<p><b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</p> <p><b>Author:</b> In conclusion, our result revealed no serious diet-related side effects for MCT-based KD. It is safe and feasible to be used and it can improve the biochemical parameters and body composition in favor of disease treatment in patients with locally advanced and metastatic breast cancer. Also KD can improve the overall survival in neoadjuvant patients.</p> <p><b>Reviewer:</b> The study has multiple inconsistencies, especially concerning the survival analysis. Furthermore information about context factors and structured assessment of adverse effects is lacking. Hence the study is of limited use for determining the safety and usefulness of a ketogenic diet.</p>	



## Methodology Checklist 2: Controlled Trials

Study identification Cohen, C. W., Fontaine, K. R., Arend, R. C., Soleymani, T., Gower, B. A.: Favorable Effects of a Ketogenic Diet on Physical Function, Perceived Energy, and Food Cravings in Women with Ovarian or Endometrial Cancer: A Randomized, Controlled Trial, published in *Nutrients*, 30 August 2018

Guideline topic:	Key Question No:	Reviewer: MR
------------------	------------------	--------------

Before completing this checklist, consider:

1. Is the paper a randomised controlled trial or a controlled clinical trial? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a controlled clinical trial questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question  2. Other reason  (please specify):

### SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

<i>In a well conducted RCT study...</i>		<i>Does this study do it?</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <sup>i</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised. <sup>ii</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used. <sup>iii</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	Subjects and investigators are kept 'blind' about treatment allocation. <sup>iv</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial. <sup>v</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation. <sup>vi</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way. <sup>vii</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed? <sup>viii</sup>	Treatment: 12 (32%) Placebo: 16 (44%)	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis). <sup>ix</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites. <sup>x</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>

### SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows.<sup>xi</sup></i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	Due to high dropout in both groups the impact of the diet on the physical and mental component summary and the perceived energy of the patients is questionable. Despite the limitations of the study there is a high likelihood, that the changes in body composition, especially the lowered fat mass and total body mass are a result of the intervention.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes.
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
<p><b>Author:</b> In conclusion, we found that, among women with ovarian or endometrial cancer, a KD does not diminish quality of life; indeed, it may improve physical function, increase energy, and diminish specific food cravings. These findings may generalize to other cancers associated with obesity, such as colorectal or post-menopausal breast cancers. However, further research is needed to determine for which cancer types and treatment regimens a KD may be most appropriate and to examine how a long-term KD may impact the lived experience of cancer patients.</p> <p><b>Reviewer:</b> The study provides further evidence, that a ketogenic diet, even when not calorie restricted, reduces patients body weight compared to the American Cancer Society diet. Furthermore it provides evidence suggesting, that the weight loss during a ketogenic diet is mainly caused by the loss of body fat. However the evidence provided to assume, that such a diet improves physical well being is limited, since adjusting for baseline values and chemotherapy status was needed for a significant effect, which was diminished, when fat loss was also added to the model.</p>		

## 7.2 SIGN Checklisten der eingeschlossenen, kontrollierten Studien

SIGN		Methodology Checklist 2: Controlled Trials	
Study identification A ketogenic diet exerts beneficial effects on body composition of cancer patients during radiotherapy: An interim analysis of the KETOCOMP study Rainer J. Klement*, Gabriele Sch€afer, Reinhart A. Sweeney			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer: MR
Before completing this checklist, consider:			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Is the paper a randomised controlled trial or a controlled clinical trial? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a controlled clinical trial questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
In a well conducted RCT study...		Does this study do it?	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <sup>i</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised. <sup>ii</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used. <sup>iii</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	Subjects and investigators are kept 'blind' about treatment allocation. <sup>iv</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial. <sup>v</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation. <sup>vi</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way. <sup>vii</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed? <sup>viii</sup>	Treatment: 10% Placebo: 3,2%	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis). <sup>ix</sup>	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites. <sup>x</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

**SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY**

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:<sup>xi</sup></i>	High quality (++) <input type="checkbox"/>
		Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/>
		Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	Despite some differences regarding the baseline variables of the two groups, there are no apparent confounding factors.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes.
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	

**Author:** In this preliminary analysis we observed beneficial effects of a KD supplemented with essential amino acids during RT on body composition: Rectal and breast cancer patients lost adipose tissue while preserving lean body mass, and HNC patients lost significantly less BW, FFM and SMM compared to the control group. The KD was safe, and so far no patient in the KD group ended the study voluntarily. While these early results from the ongoing KETOCOMP study should be interpreted with caution, they already provide some degree of justification for using KDs alongside RT for patients who are interested in taking self-responsibility to support their therapy.

**MR:** It is stated, that longitudinal body composition data were analyzed using linear mixed effects models. The linear regression coefficients for body composition changes were checked for significance, but only for rectal cancer patients total body weight reduction and breast cancer patients total body weight and fat free mass reduction significance was achieved.

There is a high probability, that the weight gain in the head and neck cancer group was not achieved due to the use of a KD, but due to the supplements used in this group.



## Methodology Checklist 2: Controlled Trials

Study identification The Potential Use of a Ketogenic Diet in Pancreatobiliary Cancer Patients After Pancreatectomy

JU HYE OK<sup>1</sup>, HOSUN LEE<sup>1</sup>, HAE-YUN CHUNG<sup>2</sup>, SUNG HWAN LEE<sup>3,4</sup>, EUN JEONG CHOI<sup>5</sup>, CHANG MOO KANG<sup>3,4</sup> and SONG MI LEE<sup>1\*</sup>

Guideline topic:	Key Question No:	Reviewer: MR
------------------	------------------	--------------

Before completing this checklist, consider:

1. Is the paper a randomised controlled trial or a controlled clinical trial? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a controlled clinical trial questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question  2. Other reason  (please specify):

### SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

<i>In a well conducted RCT study...</i>		<i>Does this study do it?</i>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <sup>i</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised. <sup>ii</sup>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used. <sup>iii</sup>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	Subjects and investigators are kept 'blind' about treatment allocation. <sup>iv</sup>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial. <sup>v</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation. <sup>vi</sup>	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way. <sup>vii</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed? <sup>viii</sup>	Treatment: 50% Placebo: 10%
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis). <sup>ix</sup>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites. <sup>x</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
------	--	------------------------------	-----------------------------	------------------------------------	--

## SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows.<sup>xj</sup></i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	The ketogenic diet did not only differ from the control die in the proportional composition of macro nutrients, but also in the size and frequency of the servings. This could have an larger impact than the reduced carbohydrate load itself
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<p><b>Author:</b> In summary, the KD designed in this study improved meal compliance, satisfaction, and energy intake rate in postpancreatectomy patients without increasing complications of the digestive system. Furthermore, it induced changes in the metabolic state, indicating that it can improve clinical parameters as well. In addition, urine ketone bodies tended to increase after consuming KD. Therefore, this study showed that KD is a safe adjuvant nutritional intervention in pancreatobiliary cancer treatment and provided foundational data for subsequent studies investigating the anti-cancer effects of KDs</p> <p><b>Reviewer:</b> The evidence provided by this study is greatly limited, due to the extremely short follow up of only 10d for some parameters and approximately 20d for body composition. Further it is not possible to separate the effects of carbohydrate deficit and the smaller but more frequent servings in Arm A.</p>	

### **7.3 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Jutta Hübner für ihre umfassende Unterstützung in allen Phasen der Entstehung dieser Arbeit. Ohne ihre Ideen, ihr Wissen und ihre konstruktive Kritik von der Grundidee bis zur finalen Ausgestaltung wäre dieses Werk nie entstanden.

Weiterhin gilt mein Dank meiner Co-Autorin Jennifer Dörfler. Ohne ihre Unterstützung wäre die Erstellung eines qualitativ hochwertigen systematischen Reviews nicht möglich gewesen. Auch für ihre umfassende Beratung und Begleitung in den frühen Phasen dieser Arbeit gilt ihr mein verbindlichster Dank.

Ich möchte an dieser Stelle auch meinen Eltern Simone Römer-Hankel und Dr. Rolf-Peter Römer danken. Insbesondere meine Mutter hat mich mit ihrer Unterstützung und ihren motivierenden Worten stets zur Weiterarbeit an diesem Projekt angespornt.

Weiterhin möchte ich auch meiner Schwester Elisa Rebecca Marie Römer, meinen Großeltern und meinen Freunden und Kommilitonen danken. Der Austausch mit ihnen über dieses Werk hat mich stets mit Motivation und erneuter Faszination für diese Arbeit erfüllt.

#### **7.4 Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Frau Prof. Dr. Jutta Hübner und Frau Jennifer Dörfler M. Sc.

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

---

Ort, Datum Unterschrift des Verfassers