

Ketogene und kohlenhydratarme Diäten bei krebserkrankten Menschen

Eine Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie (PRIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)

Luca Schmidt, Viktoria Mathies, Julia von Grundherr, Diana Rubin, Jutta Hübner für die Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin

Abstract

Seit mehreren Jahren werden Menschen mit Krebs sogenannte „Krebsdiäten“ angeboten, die in unterschiedlichem Ausmaß kohlenhydratarm oder ketogen sind. Als Begründung für diese Diäten wird angeführt, dass der Stoffwechsel von Tumorzellen von Kohlenhydraten abhängig sei. Je nach Interpretation der Studiendaten, versprechen diese Diäten einen direkten Einfluss auf das Tumorwachstum (und die Metastasierung) sowie eine Verbesserung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Chemo- und/oder Strahlentherapie (insbesondere der Chemotherapie). Hierfür fehlen jedoch methodisch hochwertige Studien und damit eine sichere Evidenz für die ketogene Diät. Aus diesem Grund kommen die Autorinnen der Analyse zu dem Schluss, dass zum derzeitigen Zeitpunkt von der Anwendung einer kohlenhydratarmen oder ketogenen Diät für diese Indikation abgeraten werden muss.

Schlüsselwörter: Ernährungsmedizin, ketogene Ernährung, Kohlenhydratreduktion, Krebs, Mangelernährung, Nebenwirkungen, Tumortherapie

Einleitung

Die Bedeutung einer kohlenhydratarmen oder – bei weitgehendem Verzicht auf Kohlenhydrate – einer ketogenen Ernährung wird seit Jahren in der Onkologie diskutiert. Diese Ernährungsweisen sollen das Tumorwachstum vermindern, die Wirksamkeit von Tumortherapien verbessern und/oder die Nebenwirkungen der Tumortherapie durch einen Schutz der gesunden Zellen vermindern.

Eine ketogene Ernährung ist eine erhebliche Einschränkung der Ernährung. Deshalb ist die Frage nach dem Nutzen und den Risiken dieser Ernährungsform bei TumorpatientInnen von hoher Relevanz.

Zitierweise

Schmidt L, Mathies V, von Grundherr J, Rubin D, Hübner J for the Working Group Prevention and Integrative Oncology in the German Cancer Society and the German Society for Nutritional Medicine: Ketogenic and low-carbohydrate diets in people with cancer. A statement by the Working Group on Prevention and Integrative Oncology (PRIO) in the German Cancer Society (GCS) and the German Society for Nutritional Medicine (DGEM). *Ernahrungs Umschau* 2022; 69(7): 106–11.

Peer-Review-Verfahren

Positionspapiere und Stellungnahmen unterliegen in der ERNÄHRUNGS UMSCHAU – wie in vielen anderen Fachzeitschriften – keinem zusätzlichem Peer-Review-Verfahren, weil es sich dabei bereits um vielfach durch ExpertInnen (Peers) bewertete, diskutierte und auf breiter Basis konsentierete Texte handelt.

Korrespondierende Autorin

Prof. Dr. med. Jutta Hübner
 Professur für Integrative Onkologie
 Universitätsklinikum Jena
 Klinik für Innere Medizin II
 jutta.huebner@med.uni-jena.de

Definition ketogener und kohlenhydratarmer Diäten

Ketogene oder kohlenhydratarme Diäten in unterschiedlichen Varianten existieren mittlerweile unter verschiedenen Bezeichnungen. Ihre Gemeinsamkeit ist, dass sie sich alle im Vergleich zu den nationalen Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) durch einen hohen Fettanteil bei gleichzeitig geringem Kohlenhydratanteil von meistens < 70 g täglich auszeichnen [1–5].

In der therapeutischen Form (eingesetzt in der Behandlung der Epilepsie) wird der Fettanteil auf 90 Energieprozent (En%) gesteigert und der Anteil der Proteine und Kohlenhydrate auf jeweils 5 En% reduziert. Dadurch kann der Körper nicht ausreichend mit Glukose als Energielieferant versorgt werden und muss den Fettstoffwechsel umstellen [6], sodass vermehrt Ketonkörper (β -Hydroxybutyrat, Acetoacetat und Aceton) gebildet werden, die dann als Energielieferant genutzt werden.



Durchgeführt unter enger Begleitung eines geschulten interdisziplinären Teams, ist die ketogene Diät eine wirksame nicht-pharmakologische Therapieoption für PatientInnen mit GLUT1-Defekt, Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel und bei Kindern mit therapierefraktärer Epilepsie, bei denen zwei klinische Versuche mit anti-epileptischen Medikamenten gescheitert sind [7].

Ketogene Ernährung bei onkologischen Erkrankungen

Seit einigen Jahren werden ketogene oder kohlenhydratarme Diäten auch für PatientInnen mit einer onkologischen Erkrankung empfohlen. Dabei werden reduzierte Blutglukosespiegel, eine Senkung der Insulinspiegel und der zellproliferativen Signale sowie eine erhöhte Effektivität der Chemotherapie/Bestrahlung bei gleichzeitigem Schutz der gesunden Zellen als Wirkprinzip postuliert [6].

Grundlage der Hypothesen zu antitumoralen Effekten einer ketogenen bzw. kohlenhydratarmen Diät ist der „Warburg-Effekt“. Dieser besagt, dass maligne Zellen ihren Energiebedarf präferenziell über die Glykolyse und nicht über die oxidative Phosphorylierung decken. Eine kohlenhydratarme bzw. ketogene Diät soll daher über eine Verminderung der Glukoseverfügbarkeit das Energie substrat der Tumorzellen verknappen [8].

Der Arbeitskreis Ernährung der Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie (PRIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGEM) nehmen dazu basierend auf einem systematischen Review [9], der S3-Leitlinie Komplementäre Medizin für onkologische PatientInnen [10] und einer aktualisierten systematischen Literaturrecherche folgendermaßen Stellung:

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine wissenschaftlichen Untersuchungen vor, die belegen, dass eine ketogene oder kohlenhydratarme Diät:

- **das Wachstum oder die Metastasierung eines Tumors beim Menschen mit Krebs verhindern bzw. zurückdrängen kann oder**
- **die Wirksamkeit oder Verträglichkeit einer Chemo- und/oder Strahlentherapie verbessert.**

Präklinische Evidenz

Zu kohlenhydratarmen bzw. ketogenen Diäten liegen eine Reihe von Zell- und Tierexperimenten vor. Die Ergebnisse dieser Experimente sind nicht eindeutig und teilweise konträr. In einigen Studien konnte das Tumorwachstum verlangsamt werden, in anderen Studien zeigte sich jedoch, dass es nach einiger Zeit unter einer ketogenen bzw. kohlenhydratarmen Diät zu stammzellartigen Veränderungen von Tumorzellen kommt [8, 11–17].

In Tierexperimenten kam es teilweise nach initialer Verlangsamung zu einem beschleunigten Wachstum der Tumorzellen. Darüber hinaus zeigen einige Experimente, dass nur bei den Tieren

eine initiale Wachstumsverlangsamung des Tumors zu sehen war, bei denen es auch zu einer Gewichtsabnahme kam. Es zeigte sich jedoch, dass das Entscheidende für eine Verlangsamung des Tumorwachstums die Gewichtsabnahme ist und zwar unabhängig von der Diät (kohlenhydratarm oder fettarm) [12, 18–20].

In einem weiteren Tierversuch kam es unter ketogener Diät zu einem verstärkten Tumorstadium von BRAF V600E¹-exprimierenden Melanomen [21].

Klinische Evidenz

Einzelne klinische Studien konnten scheinbar einen positiven Effekt finden. Ein genauerer Blick zeigt jedoch, dass keine dieser Studien verlässliche Daten bietet:

- Die KETOCOMP-Studie ist eine nicht-randomisierte, kontrollierte Studie, an der PatientInnen mit einem Rektalkarzinom, mit Brustkrebs oder Hals-Kopf-Tumoren teilnahmen. Diese Studie testete die Hypothese, ob eine ketogene Ernährung während der Radiotherapie einen positiven Einfluss auf die Körperzusammensetzung und metabolischen Parameter haben kann [22]. Bei allen Publikationen aus der Studie sind die Ergebnisse jedoch kritisch zu hinterfragen, da die TeilnehmerInnen der Interventionsgruppe eine energiereiche Trinknahrung sowie die Möglichkeit einer Ernährungsberatung zur ketogenen Ernährung erhielten. Darüber hinaus können die fehlende Randomisierung und ebenfalls fehlende Offenlegung des Algorithmus der Zuordnung zu den beiden Studienarmen zu wesentlichen Verzerrungen geführt haben.
- Eine Interimsanalyse [23] zeigte nach Angaben der AutorInnen erste positive Effekte. Neben den oben genannten Kritikpunkten zeigten auch PatientInnen aus der Kontrollgruppe zeitweise eine Ketose, die meistens durch eine reduzierte Energieaufnahme in Folge therapiebedingter Nebenwirkungen eintrat. Die genannten Ergebnisse könnten daher auch durch die intensivere Betreuung (Ernährungsberatung und Trinknahrung) und nicht durch die ketogene Ernährung erklärt werden.
- Eine zweite Publikation [24] beschreibt die ketogene Ernährung (n = 24) vs. standar-

¹ Das BRAF-Gen („proto-oncogene B-Raf“) kodiert die Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf, die eine Rolle für die Regulation eines Signalwegs spielt, der Zellteilung und Differenzierung beeinflusst.



disierte Kost (n = 25) bei PatientInnen mit einem nicht-metastasierenden Rektumkarzinom unter neoadjuvanter Radiotherapie. Obwohl die Mahlzeiten nicht kontrolliert und der Energiegehalt nicht beschränkt wurden, berichten die AutorInnen, dass bei den PatientInnen die ketogene Ernährung signifikant das Körpergewicht und Körperfett reduzierte, während die Muskelmasse bestehen blieb [24]. Die Studienergebnisse könnten durch die bereits genannte Problematik der fehlenden Randomisierung, dem Angebot einer Trinknahrung und einer Ernährungsberatung beeinflusst worden sein.

- In der dritten Publikation [25] wurde die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen unter adjuvanter Strahlentherapie mit einer ketogenen Ernährung (n = 29) gegen eine Standarddiät (n = 30) verglichen. Im Vergleich zur Standarddiät (Empfehlung der DGE) berichten die AutorInnen, dass die Interventionsgruppe eine signifikante Verbesserung der emotionalen und sozialen Funktion, Schlafqualität sowie eine verbesserte Perspektive auf die Zukunft und reduzierte Nebenwirkungen zeigte. Daher schlussfolgerten die AutorInnen, eine ketogene Ernährung könnte potenziell die Lebensqualität dieser Interventionsgruppe verbessern. Tatsächlich ist ein Unterschied in der Gesamtpunktzahl im EORTC QLQ-C30 in der Interventionsgruppe zwischen Studienanfang und -ende zu erkennen (p = 0,020; Signifikanzniveau von $\leq 0,01$), jedoch nicht zwischen den Gruppen ($p_{\text{Anfang}} = 0,315$ bzw. $p_{\text{Ende}} = 0,363$) [25]. Bei fehlender Randomisierung, unklarer Zuteilung der Patientinnen zu den Studienarmen und einer Zuwendung in Form einer Beratung allein im Interventionsarm ist eine Verbesserung der Lebensqualität allein durch diese Effekte und somit nicht im direkten Zusammenhang mit der ketogenen Ernährung zu erklären.

Eine 2020 erstmals veröffentlichte randomisierte und kontrollierte Studie untersuchte den Effekt der ketogenen Ernährung bei Patientinnen (n = 80) mit einem lokal-fortgeschrittenem und metastasierenden Brustkrebs unter neoadjuvanter bzw. palliativer Chemotherapie. Im Ergebnis sollen durch eine zwölfwöchige ketogene Ernährung die Tumorgröße sowie verschiedene Biomarker in der ketogen ernährten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe abgenommen haben [26–28]. Neben der geringen Teilnehmerinnenzahl und den sehr unterschiedlichen Patientinnengruppen und Behandlungsansätzen, gibt es weitere Kritikpunkte an dieser Studie. Das sind u. a. die hohe Abbruchquote von 25 % in der Interventionsgruppe (20 % aufgrund der Nebenwirkungen wie Übelkeit, Hypoglykämie, Schwäche, Hunger) und die Per-Protocol-Analyse. Zudem ist die onkologische Therapie der PatientInnen während der Studienintervention möglicherweise nicht optimal gewesen. Die Interventions- und Kontrollgruppe enthielt zu Studienbeginn 7 bzw. 15 Teilnehmende im Tumorstadium IV. Am Ende waren 2 Patientinnen mehr im Tumorstadium IV. Zudem war die durchschnittliche Tumorgröße zu Studienbeginn in der Interventions- viel geringer als in der Kontrollgruppe. Die Bewertung der Tumorregression führt dementsprechend zu einer größeren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in dieser Gruppe (Tabelle 5 der Originalpublikation; [29]). Darüber hinaus berichten die AutorInnen Daten zum Gesamtüberleben in einem Manuskript, das 5 Monate nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie eingereicht wurde [29]. Aufgrund dieser methodischen Mängel,

unklarer Berichterstattung und mangelhafter Versorgung der Patientinnen ist diese Studie ungeeignet, um einen Effekt oder gar einen positiven Nutzen der ketogenen Ernährung zu belegen.

Eine randomisierte, kontrollierte Studie untersuchte 73 Patientinnen mit einem Ovarial- oder Endometriumkarzinom zu Studienbeginn und nach 12 Wochen. Es wurden die Effekte einer ketogenen Ernährung oder einer Standarddiät (Empfehlungen der *American Cancer Society*) auf die Körperzusammensetzung, das Nüchterninsulin, *Insulin-like growth factor 1* (IGF-1), β -Hydroxybutyrat verglichen.

- In der ersten Publikation wird von einer geringeren Gesamtfettmasse (35,3 vs. 38,0 kg, $p < 0,05$) und viszeralem Fett (–21,2 % vs. –4,6 %, $p < 0,05$) und keinem Unterschied in der Magermasse berichtet [30]. Jedoch sind durch die fehlenden p-Werte zur Demografie bei Studienanfang, die signifikanten Ergebnisse zum Studienende nicht interpretierbar. Außerdem wurde trotz der hohen Abbruchquote (32 % in der Interventionsgruppe vs. 44 % in der Kontrollgruppe) eine Per-Protocol-Analyse durchgeführt, was die Aussagekraft zusätzlich einschränkt.
- In der zweiten Publikation wird u. a. von den Nebenwirkungen der Teilnehmenden berichtet. In der Interventionsgruppe handelte es sich um Hunger, Obstipation, Fatigue, Muskelkrämpfe, Diarrhö und ein Kältegefühl in den Extremitäten. Die Kontrollgruppe zeigte ebenfalls Hunger und Fatigue [31]. Alle Nebenwirkungen werden als leicht beschrieben, wobei kein Schweregrad angegeben und zudem eine Häufung in der Interventionsgruppe erkennbar ist.

Im Vergleich zu diesen Studien untersuchte eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 32 übergewichtigen bis adipösen Patientinnen die Effekte eines Gewichtsverlusts vor der Brustkrebsoperation. Die Kontrollgruppe erhielt eine Basisberatung zur Ernährung und Krafttraining für den Oberkörper, während die Interventionsgruppe zusätzlich eine Beratung zur Gewichts- und Kalorienreduktion sowie aerobe Aktivität angeboten wurde (mit dem Ziel der Gewichtsreduktion um 0,68–0,92 kg/Woche). Die Interventionsgruppe hatte im Vergleich zur Kontrollgruppe einen höheren Gewichtsverlust (–3,62 vs. –0,52 kg), höheren Verlust an Körperfett (–1,3 vs. 0 %) und betrieb mehr moderate bis intensive körperliche Aktivität (+ 224 vs. +115 min/Woche). Es



zeigte sich zudem ein niedrigeres Serumleptin ($-12,3$ vs. $-4,0$ ng/dl), eine Hochregulation von FLT1 (VEGFR1), SPRY1 und THBSL (alle assoziiert mit Progress beim Mammakarzinom) und kein Einfluss auf die Parameter FGF β , IL-6, VEGF-C, Caspase 3, NF κ B, p16, 4E-BP, pSK6, VEGF, PCNA oder Ki67². Die statistische Auswertung (gemischtes Modell) deutet auf einen unklaren Nutzen einer präoperativen Kalorienrestriktion hin, aber auf mögliche Vorteile der körperlichen Aktivität [32].

Systematische Reviews

Die kritische Auseinandersetzung mit der ketogenen Diät nimmt stetig zu. Verschiedene systematische Übersichtsarbeiten konnten keine positiven Effekte in den Studien erkennen und geben daher keine Empfehlung für eine ketogene Ernährung bei TumorpatientInnen [33–36].

In einer im Jahr 2017 veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit zur isokalorischen ketogenen Diät bei Menschen mit malignen Tumoren wurden insgesamt 15 Studien (8 prospektive Studien, 2 retrospektive Studien und 5 Fallberichte) mit insgesamt 330 PatientInnen eingeschlossen. Die Endpunkte der eingeschlossenen Untersuchungen waren Machbarkeit, die Lebensqualität der PatientInnen und die Adhärenz, nicht jedoch die antitumorale Wirkung einer ketogenen Diät. Keine Studie konnte eine Rückbildung von Tumoren, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verbesserung des Therapieansprechens oder eine Verminderung von Nebenwirkungen durch die ketogene Diät belegen [5].

Ein weiteres systematisches Review aus dem Jahr 2021 untersuchte 39 Publikationen mit insgesamt 770 KrebspatientInnen. Auch hierbei konnten keine schlüssige Evidenz für einen antitumoralen Effekt oder ein verbessertes Gesamtüberleben, jedoch ein signifikanter Gewichtsverlust und milde bis moderate Nebenwirkungen gefunden werden. Die AutorInnen schlussfolgern, dass aufgrund der heterogenen Studienergebnisse und der methodischen Limitierungen, die klinische Evidenz für die Effektivität der ketogenen Ernährung bei KrebspatientInnen fehlt [37].

Risiko einer Mangelernährung

Ketogene und kohlenhydratreduzierte Diäten erhöhen das Risiko einer Mangelernährung bereits innerhalb weniger Tage bis Wochen.

Fine et al. beobachteten bereits im Jahr 2013 einen Gewichtsverlust von 4 % (\pm 6,1 %) innerhalb von 28 Tagen [38]. Tan-Shalaby et al. berichteten, dass 73 % der StudienteilnehmerInnen durchschnittlich zwischen $7,5 \pm 5,8$ kg Körpergewicht in einem Zeitraum von 16 Wochen abnahmen [39]. Urbain et al. 2017 berichteten in einer Studie bei gesunden ProbandInnen eine Gewichtsabnahme von $2,0 \pm 1,9$ kg, obwohl die durchschnittliche Energieaufnahme nicht reduziert war und bestätigen hiermit frühe Hinweise, dass aufgrund der metabolischen Veränderungen auch isokalorische ketogene Diäten zur Gewichtsabnahme beitragen können [40]. Die genannten Gewichtsverluste wurden in Studien mit einer intensiven ernährungsmedizinischen Begleitung der PatientInnen berichtet. Mit hoher Wahrscheinlichkeit sind die Ver-

luste bei PatientInnen, die diese Diäten unter weniger optimalen Bedingungen durchführen, noch ausgeprägter.

In Übereinstimmung mit der *European Society für Parenteral und Enteral Nutrition* (ESPEN) (2015) sind onkologische PatientInnen bereits bei 5 % unbeabsichtigter Gewichtsabnahme in einem Zeitraum von drei Monaten als mangelernährt einzustufen und ernährungstherapeutisch zu behandeln [41]. Obwohl die Leitlinien eine **Erhöhung der Fettzufuhr** bei PatientInnen mit Tumorkachexie befürworten, um die Energiedichte zu erhöhen, betonen die AutorInnen, dass dies **ohne Kohlenhydratrestriktion** durchzuführen ist [42, 43].

In der im Jahr 2021 veröffentlichten S3-Leitlinie „Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen“ wird die Durchführung der ketogenen Diät eindeutig nicht empfohlen. Gemäß dieser Leitlinie **soll** eine „ketogene Ernährung [...] **nicht** bei normalgewichtigen und untergewichtigen Patientinnen empfohlen werden.“ Ebenfalls sollte eine ketogene Ernährung weder mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität noch Verlangsamung der Krankheitsprogression bei Prostatakarzinom oder bei PatientInnen mit Brustkrebs mit dem Ziel der Verbesserung des Überlebens empfohlen werden [10].

In einem gemeinsamen Positionspapier hat die Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft zusammen mit mehreren Verbänden auf die erhebliche medizinische und psychologische Bedeutung der Mangelernährung hingewiesen [44].

Fazit

Aufgrund der aktuellen Datenlage können kohlenhydratarme oder ketogene Diäten als ergänzende Therapie und allgemein für Menschen mit onkologischen Erkrankungen nicht empfohlen werden.

² FLT1 (VEGFR1) = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor FLT1, SPRY1 = Protein Sprouty Homolog 1, THBSL = Thrombospondin-Ligand, FGF β = Fibroblast-Growth-Factor-beta, IL-6 = Interleukin 6, VEGF-C = vascular endothelial growth factor C, NF κ B = (nuclear) Kernfaktor-kappa-B, 4E-BP = 4E-Binding Protein, pSK6 = Phytosulfokine 6, VEGF = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, PCNA = Proliferating-Cell-Nuclear-Antigen



- Diäten, die zwangsläufig zu einer Einschränkung der Nahrungsmittelzufuhr und -auswahl führen, kommen für TumorpatientInnen aufgrund des immanenten Gewichtsverlustes und der damit nachweislich verbundenen Verschlechterung der Prognose nicht infrage.
- PatientInnen, die sich für kohlenhydratarme oder ketogene Diäten interessieren, sollten frühzeitig und intensiv zu den möglichen negativen Auswirkungen beraten werden.
- Onkologische PatientInnen mit einer Gewichtsabnahme sollten aktiv gefragt werden, ob sie eine solche Diät verfolgen und ggf. beraten werden.
- Sollten PatientInnen trotz einer intensiven ernährungstherapeutischen Beratung eine kohlenhydratarme oder ketogene Diät durchführen, so ist eine engmaschige interdisziplinäre Aufsicht sowie Kontrollen des Gewichts, der Körperzusammensetzung und der Laborparameter angezeigt, um rechtzeitig intervenieren zu können. Das ist jedoch im Klinikalltag kaum umsetzbar.

Interessenkonflikt

Positionspapiere und Stellungnahmen geben Standpunkte und Einschätzungen – also auch die Interessenlage – der in der AutorInnenzeile genannten Organisation(en) wieder.

Die Autorinnen erklären, dass darüber hinaus keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit den Inhalten dieser Stellungnahme bestehen.

Luca Schmidt¹

Victoria Mathies MSc.¹

Prof. Dr. med. Jutta Hübner¹

jutta.huebner@med.uni-jena.de

Julia von Grundherr MSc.²

Prof. Dr. med. Diana Rubin³

¹ Universitätsklinikum Jena

Klinik für Innere Medizin II, Jena

² Universitäres Cancer Center Hamburg (UCCH)

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg

³ Zentrum für Ernährungsmedizin

Vivantes Klinikum Spandau

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg.): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Bonn, 2. Aufl., 7. aktual. Ausgabe (2021) www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/ (last accessed on 11 April 2022).
2. Kossoff EH: International consensus statement on clinical implementation of the ketogenic diet: agreement, flexibility, and controversy. *Epilepsia* 2008; 49 Suppl 8: 11–3.
3. Lee PR, Kossoff EH: Dietary treatments for epilepsy: management guidelines for the general practitioner. *Epilepsy Behav* 2011; 21(2): 115–21.
4. Kossoff EH, Wang HS: Dietary therapies for epilepsy. *Biomed J* 2013; 36(1): 2–8.
5. Erickson N, Boscheri A, Linke B, Huebner J: Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimes for cancer patients. *Med Oncol* 2017; 34(5): 72.
6. Dowis K, Banga S: The potential health benefits of the ketogenic diet: a narrative review. *Nutrients* 2021; 13(5): 1654.
7. Gesellschaft für Neuropädiatrie: S1-Leitlinie 022/21: Ketogene Diäten. 2014, AWMF Online Register (last accessed on 1 June 2022).
8. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB: Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324(5930): 1029–33.
9. Römer M, Dörfler J, Huebner J: The use of ketogenic diets in cancer patients: a systematic review. *Clin Experimental Med* 2021; <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00710-2>
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Langversion 1.1, 2021, AWMF Registernummer: 032/055OL. www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/ (last accessed on 1 June 2022).
11. Schroeder U, Himpe B, Pries R, Vonthein R, Nitsch S, Woltenberg 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): 43–9.
12. Bensinger SJ, Christofk HR: New aspects of the Warburg effect in cancer cell biology. *Semin Cell Dev Biol* 2012; 23(4): 352–61.
13. Sotgia F, et al.: Mitochondrial metabolism in cancer metastasis: visualizing tumor cell mitochondria and the "reverse Warburg effect" in positive lymph node tissue. *Cell Cycle* 2012; 11(7): 1445–54.
14. Martinez-Outschoorn UE, et al.: Cancer cells metabolically "fertilize" the tumor microenvironment with hydrogen peroxide, driving the Warburg effect: implications for PET imaging of human tumors. *Cell Cycle* 2011; 10(15): 2504–20.
15. Witkiewicz AK, et al.: Using the "reverse Warburg effect" to identify high-risk breast cancer patients: stromal MCT4 predicts poor clinical outcome in triple-negative breast cancers. *Cell Cycle* 2012; 11(6): 1108–17.
16. Ganapathy V, Thangaraju M, Prasad PD: Nutrient transporters in cancer: relevance to Warburg hypothesis and beyond. *Pharmacol Ther* 2009; 121(1): 29–40.
17. Raffaghello L, Safdie F, Bianchi G, et al.: Fasting and differential chemotherapy protection in patients. *Cell Cycle* 2010; 9(22): 4474–6.
18. Lv M, Zhu X, Wang H, Wang F, Guan W: Roles of caloric restriction, ketogenic diet and intermittent fasting during initiation, progression and metastasis of cancer in animal models: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(12): e115147.
19. Oleksyszyn J: The complete control of glucose level utilizing the composition of ketogenic diet with the gluconeogenesis inhibitor, the anti-diabetic drug metformin, as a potential anti-cancer therapy. *Med Hypotheses* 2011; 77(2): 171–3.
20. Ziegler DR, Oliveira DL, Pires C, et al.: Ketogenic diet fed rats have low levels of S100B in cerebrospinal fluid. *Neurosci Res* 2004; 50(4): 375–9.
21. Xia S, et al.: Prevention of Dietary-Fat-Fueled Ketogenesis Attenuates BRAF V600E Tumor Growth. *Cell Metab* 2017; 25(2): 358–73.
22. Klement RJ, Champ CE, Kämmerer U, et al.: Impact of a ke-



- togenic diet intervention during radiotherapy on body composition: III-final results of the KETOCOMP study for breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2020; 22(1): 94.
23. 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): 180–87.
24. Klement RJ, Champ CE, Kämmerer U, et al.: Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: IV. Final results of the KETOCOMP study for rectal cancer patients. *Clin Nutr* 2021; 40(7): 4674–84.
25. Klement RJ, Weigel MM, Sweeney RA: A ketogenic diet consumed during radiotherapy improves several aspects of quality of life and metabolic health in women with breast cancer. *Clin Nutr* 2021; 40(6): 4267–74.
26. Khodabakhshi A, Esmail M, Hamid A, et al.: Effects of ketogenic metabolic therapy on patients with breast cancer: a randomized controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2021; 40(3): 751–58.
27. Khodabakhshi A, et al.: 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.
28. Khodabakhshi A, et al.: Does a ketogenic diet have beneficial effects on quality of life, physical activity or biomarkers in patients with breast cancer: a randomized controlled clinical trial. *Nutr J* 2020; 19(1): 87.
29. Huebner J, Keinki C, Käsmann L: Critical remarks to the article by Khodabakhshi and colleagues reporting results from a randomized study on ketogenic diet. *Clin Nutr* 2022; 41(5): 1149.
30. Cohen CW, 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.
31. Cohen CW, et al.: A ketogenic diet is acceptable in women with ovarian and endometrial cancer and has no adverse effects on blood lipids: a randomized, controlled trial. *Nutr Cancer* 2020; 72(4): 584–94.
32. Demark-Wahnefried W, et al.: Randomized trial of weight loss in primary breast cancer: Impact on body composition, circulating biomarkers and tumor characteristics. *Int J Cancer* 2020; 146(10): 2784–96.
33. Maisch P, Gschwend JE, Retz M: [Efficacy of a ketogenic diet in urological cancers patients: a systematic review]. *Urologe A* 2018; 57(3): 307–13.
34. Martin-McGill KJ, et al.: The role of ketogenic diets in the therapeutic management of adult and paediatric gliomas: a systematic review. *CNS Oncol* 2018; 7(2): Cns17.
35. Sremanakova J, Sowerbutts AM, Burden S: A systematic review of the use of ketogenic diets in adult patients with cancer. *J Hum Nutr Diet* 2018; 31(6): 793–802.
36. Yang YF, Mattamel PB, Joseph T et al.: Efficacy of low-carbohydrate ketogenic diet as an adjuvant cancer therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2021; 13: 1388.
37. Römer M, Dörfler J, Huebner J: The use of ketogenic diets in cancer patients: a systematic review. *Clin Exp Med* 2021; 21(4): 501–36.
38. Fine EJ, 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.
39. Tan-Shalaby JL, 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.
40. Urbain P, et al.: Impact of a 6-week non-energy-restricted ketogenic diet on physical fitness, body composition and biochemical parameters in healthy adults. *Nutr Metab (Lond)* 2017; 14: 17.
41. Cederholm T, et al.: Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr* 2015; 34(3): 335–40.
42. Muscaritoli M, et al.: ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021; 40(5): 2898–913.
43. Arends J, et al.: ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017; 36(1): 11–48.
44. Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie (PRIO) (ed.) (2016) Improving nutritional care for cancer patients in Germany. Joint position paper from the German Cancer Society's (GCS) Working Group on Prevention and Integrative Oncology (PRIO), in collaboration with other associations. *Ernahrungs Umschau* 2016; 63(2): 43–7.