

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Sven Mahner

# Prävention der Chemotherapie-assoziierten Alopezie beim Mammakarzinom durch Scalpcooling und deren Einfluss auf Wohlbefinden und Lebensqualität

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Julian Gregor Koch

aus

München

2020



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatterin:	Prof. Dr. med. Nadia Harbeck
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Eva-Maria Grischke
	PD Dr. med. Oliver J. Stötzer
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Franz-Ferdinand Bitto
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	13.02.2020

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung.....	6
1.1.	Chemotherapie-induzierte Alopezie .....	6
1.2.	Einfluss der Chemotherapie-induzierten Alopezie auf Wohlbefinden und Lebensqualität ...	8
1.3.	Medikamentöse Intervention .....	9
1.4.	Scalpcooling .....	10
1.5.	Aktuelle Datenlage zum Scalpcooling .....	12
1.6.	Rationale für therapeutische und prophylaktische Maßnahmen gegen Chemotherapie-induzierte Alopezie .....	13
2.	Material und Methoden.....	15
2.1.	Zentren.....	15
2.2.	Ein-/Ausschlusskriterien.....	15
2.3.	Ethik .....	15
2.4.	Das Paxman Scalp Cooling System.....	16
2.4.1.	Paxman Orbis II .....	16
2.4.2.	Paxman Cold Cap .....	17
2.4.3.	Zielparameter.....	17
2.5.	Durchführung des Scalpcooling .....	19
2.6.	Datenerhebung .....	20
2.6.1.	Haardichte.....	20
2.6.2.	WHO-5-Wohlbefindens-Index.....	22
2.6.3.	Empfinden der Scalpcooling-Therapie .....	24
2.6.4.	Unerwünschte Ereignisse.....	24
2.6.5.	Angst vor Haarverlust .....	25
2.6.6.	Hoffnung, die Haare durch die Scalpcooling-Therapie zu behalten .....	25

2.6.7.	Zufriedenheit mit und Weiterempfehlung der Scalpcooling-Therapie.....	25
2.7.	Datenbewertung .....	25
2.7.1.	WHO-5-Wohlbefindens-Index.....	26
2.7.2.	Therapieerfolg.....	26
2.7.3.	Unerwünschte Ereignisse.....	26
3.	Ergebnisse .....	27
3.1.	Darstellung Patientinnenkollektiv.....	27
3.1.1.	Chemotherapieregimes .....	28
3.2.	Erfolgsrate der Scalpcooling-Behandlung.....	28
3.2.1.	Erfolgsraten nach Chemotherapieregime.....	30
3.3.	WHO-5-Wohlbefindens-Index.....	32
3.4.	Empfinden der Scalpcooling-Therapie .....	33
3.5.	Unerwünschte Ereignisse.....	33
3.6.	Angst vor Haarverlust .....	35
3.7.	Hoffnung, die Haare durch die Scalpcooling-Therapie zu behalten .....	36
3.8.	Zufriedenheit und Weiterempfehlung der Scalpcooling-Therapie.....	36
4.	Diskussion .....	37
4.1.	Erfolgsrate bei der Prävention der Chemotherapie-induzierten Alopezie .....	37
4.2.	Optimierung der Erfolgsrate .....	37
4.3.	Einfluss auf Wohlbefinden .....	39
4.4.	Zufriedenheit und Weiterempfehlungsrate.....	40
4.5.	Unerwünschte Ereignisse und Risikoprofil.....	40
4.6.	Kosten-Nutzen-Verhältnis.....	42
4.7.	Fazit .....	43
5.	Literaturverzeichnis.....	44

6.	Abbildungsverzeichnis .....	50
7.	Tabellenverzeichnis.....	51
8.	Abkürzungsverzeichnis.....	52
9.	Danksagung.....	53

## 1. Einführung

---

### 1.1. Chemotherapie-induzierte Alopezie

Der Chemotherapie-induzierte Haarverlust (chemotherapy induced alopecia, CIA) gehört zu den häufigsten Nebenwirkungen einer zytostatischen Chemotherapie zur Behandlung von Brustkrebs. Otto Braun-Falco beschrieb diesen Effekt erstmals systematisch im Jahre 1961<sup>1</sup>.

Es können vernarbende und nicht-vernarbende Formen von Haarverlust unterschieden werden<sup>2</sup>. Vernarbender Haarverlust beinhaltet eine irreversible Zerstörung der Haarfollikel unterschiedlicher Ursache, etwa durch infektiöse Prozesse, entzündliche Dermatosen wie kutanen Lupus erythematodes oder Verbrennungen und Verätzungen. Chemotherapie-induzierte Alopezie gehört zusammen mit z. B. androgenetischem Haarausfall und der autoimmun bedingten Alopecia areata zu den nicht-vernarbenden und potentiell reversiblen Haarverlustformen. Da insbesondere hoch mitotisch aktive Zellen durch Chemotherapeutika geschädigt werden, sind vor allem Haarfollikel in der Wachstumsphase (Anagen-Phase) beim Chemotherapie-induzierten Haarverlust betroffen. Bei diesem Schädigungs- und Haarausfallmechanismus (sog. Anagen-Effluvium) ist typischerweise ein Haarausfall 2-3 Wochen nach Eintritt der auslösenden Noxe zu beobachten. Irreversible Alopezie durch Schädigung der deutlich weniger mitotisch aktiven Haarfollikel-Stammzellen ist selten, aber insbesondere bei hoch dosierten Chemotherapien möglich<sup>3-5</sup>. Allerdings wurden auch andere Haarausfallmechanismen wie das Telogen-Effluvium beschrieben, bei dem meist durch Stressoren bedingt gesteigerter Übergang von Haaren von der Anagen- in die Telogen- oder Ruhephase mit verzögert nachfolgendem Ausfall des Haars beobachtet wird<sup>6</sup>. Einen limitierenden Faktor bei der Beforschung der Chemotherapie-induzierten Alopezie stellt die Schwierigkeit dar, ein geeignetes Modell für dieses Phänomen zu erstellen; neben Zellkulturen und neugeborenen Ratten wurde u. a. ein Modell mit xenotransplantierten menschlichen Haarfollikeln in immunsupprimierten Mäusen angewandt<sup>7</sup>. Die Schwere des Haarausfalls unter Chemotherapie beim Menschen unterliegt einer relevanten interindividuellen Variabilität, deren Ursachen und Einflussfaktoren noch nicht hinreichend geklärt sind. Es gibt Hinweise auf eine genetische Komponente<sup>8</sup>.

Die Inzidenz und der Grad einer Chemotherapie-induzierten Alopezie hängen zu einem großen Teil von den verwendeten Chemotherapeutika sowie von deren Dosierung und Verabreichungsschema ab. Häufig wird in der Literatur ein Wert von 65 % Alopezierate angegeben; Hackbarth et al. fanden

für Mammakarzinom und gynäkologische Malignome eine Inzidenz von 61,5 % für schwerwiegenden Haarverlust (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Grad 2,  $\geq 50$  %, für Beobachter offensichtlich<sup>9)</sup><sup>10</sup>. Viele Chemotherapeutika, die in modernen Schemata bei der Therapie des Mammakarzinoms zum Einsatz kommen – prominenterweise Anthracycline, Cyclophosphamid und auch Taxane – bergen im Vergleich der Substanzen ein hohes Risiko für eine Chemotherapie-induzierte Alopezie<sup>11,12</sup>.

Auch bei gleichem Therapieregime unterscheiden sich die berichteten Alopezieraten deutlich. Die MITO-7-Studie (NCT00660842<sup>13</sup>) verglich wöchentliche und dreiwöchentliche Verabreichungsschemata von Carboplatin und Paclitaxel im Rahmen der Therapie des Ovarialkarzinoms und erhob auch Daten zum Chemotherapie-induzierten Haarverlust. Im Kontrollarm wurde Carboplatin AUC 6 + Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> q3w x 6 verabreicht, im Studienarm Carboplatin AUC 2 + Paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> q1w x 18. Schwerwiegender Haarverlust (CTCAE v5.0 Grad 2) wurde bei 58 % der Patienten im Kontrollarm, jedoch nur bei 28 % der Patienten im Studienarm beobachtet ( $p < 0,001$ )<sup>14</sup>. In einer Analyse von Daten aus vier Studien<sup>15–18</sup>, deren Kontrollarm jeweils dem der MITO-7-Studie glich und deren Studienarme jeweils eine Substanz austauschten oder hinzufügten, beschrieben Sehouli et al. hingegen eine Inzidenz schwerwiegenden Haarverlustes (CTCAE v5.0 Grad 2) von 94,7 %<sup>19</sup>. Offensichtliche Gründe für diesen Unterschied sind in Patientenkollektiv, Grunderkrankung und Behandlungssituation nicht zu identifizieren; für die von Sehouli et al. mit eingerechneten experimentellen Arme erscheint jeweils ein höheres Potential für eine Chemotherapie-induzierte Alopezie plausibel, sie erklären bei jeweils 1:1-Randomisierung in den Studien aber den Unterschied auch nicht vollständig. Mögliche Einflussfaktoren könnten nicht identifizierte Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven oder in der Datenerfassung zwischen den Studien sein.

Auch Medikamente zur endokrinen Therapie des Mammakarzinoms können einen Haarausfall bedingen (endocrine therapy induced alopecia, EIA). Die Inzidenz ist deutlich niedriger und der Grad des Haarausfalls in den meisten Fällen gering; in einer retrospektiven Studie von 112 Patienten mit Haarausfall unter endokriner Therapie mit Tamoxifen oder Aromatase-Inhibitoren verloren 92 % der Patienten weniger als 50 % ihrer Haare (CTCAE Grad 1<sup>9</sup>). Für die in der klinischen Praxis zunehmend bedeutende Substanzklasse der Cyclin dependent kinase (CDK) 4/6-Inhibitoren verglich eine Metaanalyse der Placebo-kontrollierten Phase-2- und Phase-3-Studien zu Palbociclib, Ribociclib und

Abemaciclib die berichteten Alopezieraten in Studien- und Kontrollarm, wobei jeweils beide Arme auch eine endokrine Standardtherapie erhielten.<sup>20</sup> Hierbei wurde ein signifikant erhöhtes Risiko eines Haarausfalls (alle Schweregrade) in den Studienarmen beobachtet (relatives Risiko 2,14; 95%-Konfidenzintervall 1,23-3,73; p = 0,007).

## **1.2. Einfluss der Chemotherapie-induzierten Alopezie auf Wohlbefinden und Lebensqualität**

In Studien zum Wohlbefinden von Krebspatienten und zu dessen Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen einer Chemotherapie zeigt sich der große Einfluss der Chemotherapie-induzierten Alopezie.

In einer Arbeit von Münstedt (1997) gaben 47 % aller weiblichen Patienten den Haarverlust als traumatischsten Aspekt der Chemotherapie an<sup>21</sup>. Zwei weitere Untersuchungen berechneten aus Patientenbefragungen gewichtete Scores, um die relative Belastung durch unterschiedliche Therapienebenwirkungen zu untersuchen; die Chemotherapie-induzierte Alopezie erschien hierbei an dritthöchster (Coates 1983; nach Erbrechen und Übelkeit; siehe unten) beziehungsweise zweithöchster (Carelle 2002; nach Beeinträchtigung Angehöriger; siehe unten) Stelle für alle untersuchten Patienten und für die Subgruppe der Brustkrebspatienten an höchster beziehungsweise zweithöchster Stelle<sup>22,23</sup>. Speziell für Brustkrebspatienten untersuchten Lemieux et al. die Literatur nach Studien zum Einfluss der Chemotherapie-induzierten Alopezie auf die Lebensqualität der Betroffenen sowie einzelne Aspekte wie Körperwahrnehmung, Selbstwertgefühl, Angst, Sexualität und soziale Interaktion; für alle genannten Bereiche gibt es Daten, die eine Beeinträchtigung durch die Chemotherapie-induzierte Alopezie darstellen<sup>24</sup>. So lange sie andauert – je nach Schwere und Therapieschema auch über die Dauer einer kurativen Krebstherapie hinaus – ist die Chemotherapie-induzierte Alopezie eine sichtbare Erinnerung an die Erkrankung sowie potentiell ein Stigma und ein Stein im Weg zu einem Leben danach<sup>25–27</sup>.

Cho et al. entwickelten ein spezifisches, fragebogenbasiertes Messinstrument für die Belastung durch Chemotherapie-induzierte Alopezie, die Chemotherapy-induced Alopecia Distress Scale (CADS)<sup>28</sup>. Bei Patienten mit hoher Belastung auf der CADS zeigte sich eine niedrigere Lebensqualität, gemessen mittels des Quality of Life Questionnaire Core 30 der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30<sup>29</sup>)<sup>30</sup>.

Die Angst vor der Chemotherapie-induzierten Alopezie kann auch einen nachteiligen Einfluss auf Therapieadhärenz und Einverständnis zu empfohlenen Therapiemaßnahmen haben. 8 % der Patienten in einer Befragung gaben an, sie würden sogar aufgrund von Furcht vor Haarverlust vollständig auf eine Chemotherapie verzichten<sup>31</sup>. In Patientenkollektiven mit hohem Risiko bedeutet dies eine substantielle Verschlechterung der rezidivfreien Überlebenschance. Paik et al. zeigten beispielsweise bei Patienten mit nicht fernmetastasiertem, Hormonrezeptor-positivem, nodal-negativem Mammakarzinom, welche auf Basis eines Multigenassays (Oncotype DX) einem Hochrisikokollektiv zugeordnet wurden, einen Unterschied des fernrezidivfreien 10-Jahres-Überlebens zwischen 60 % ohne und 88 % mit Chemotherapie<sup>32</sup>.

Durch erfolgreiche Kontrolle von Nebenwirkungen kann der Einfluss auf das Wohlbefinden der Patienten reduziert werden. In einer Befragung von Coates et al. aus dem Jahre 1983 bewerteten Krebspatienten die subjektive Schwere von Chemotherapie-nebenwirkungen und nannten Erbrechen als belastendste Nebenwirkung an erster Stelle und Übelkeit an zweiter Stelle<sup>22</sup>. In einer gleichartigen Untersuchung von Carelle et al. aus dem Zeitraum 1998-2000 wurde Erbrechen nur noch an elfter Stelle angeführt<sup>23</sup>. Vorrangig durch Weiterentwicklungen im Bereich der medikamentösen Antiemesis konnte diese ursprünglich so schwerwiegende typische Nebenwirkung einer zytostatischen Chemotherapie für Patienten deutlich gemildert und erträglicher gemacht werden. Hier ist insbesondere die Zulassung von Ondansetron, für die United States of America durch die United States Food and Drug Administration (FDA) im Jahre 1991<sup>33</sup>, als erstem Vertreter der 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten als Meilenstein zu nennen<sup>34</sup>. Im Vergleich der beiden Untersuchungen zeigt sich der für diesen Zeitraum nicht gegebene Fortschritt bei der Chemotherapie-induzierten Alopezie, welche bei Coates et al. an dritter Stelle, bei Carelle et al. an zweiter Stelle der belastendsten Nebenwirkungen erscheint.

### **1.3. Medikamentöse Intervention**

Angesichts der Belastung von Krebspatienten durch die Chemotherapie-induzierte Alopezie wurden unterschiedliche Ansätze zu ihrer Prävention und Therapie beforscht, unter anderem pharmakologische Interventionen. Das Medikament Minoxidil wirkt an Adenosintriphosphat-(ATP-)sensitiven Kaliumkanälen und steigert deren Offenheitswahrscheinlichkeit<sup>35</sup>. Die Wirkung auf Haarfollikel ist nicht abschließend geklärt; vermutet wird eine Steigerung des Blutflusses zum

Haarfollikel hin und eine Erhöhung des Anteils von Haaren in der Anagen-Phase<sup>36</sup>. Minoxidil ist von der FDA zugelassen für die Therapie der androgenetischen Alopezie, seit 1988 als verschreibungspflichtiges Medikament, seit 1996 auch over-the-counter<sup>37</sup>. Minoxidil in topischer Formulierung wurde auch als Prävention und Therapie der Chemotherapie-induzierten Alopezie untersucht. In einer Arbeit von Rodriguez et al. wurde nur nach einer prophylaktischen Wirkung gesucht; Minoxidil wurde randomisiert, placebo-kontrolliert ab Beginn der Chemotherapie angewandt und die Behandlung nach Auftreten der Alopezie beendet. Es wurde kein Unterschied in den Alopezieraten zwischen Studien- und Kontrollarm beobachtet<sup>38</sup>. Duvic et al. setzen bei ansonsten ähnlichem Design die Behandlung mit Minoxidil über die Dauer der Chemotherapie hinaus fort und berichteten eine trotz geringer Fallzahl von 20 Patienten signifikant kürzere Zeitspanne zwischen Eintritt maximaler Alopezie und Beginn erneuten Haarwachstums ( $86,7 \text{ d} \pm 40,1 \text{ d}$  vs.  $136,9 \text{ d} \pm 51,3 \text{ d}$ ;  $p = 0,03$ ) bei insgesamt günstigem Nebenwirkungsprofil<sup>39</sup>. In einer Studie zum Einsatz von Minoxidil zur Behandlung einer durch endokrine Mammakarzinomtherapie induzierte Alopezie wurde eine klinische Ansprechrate von 80 % (37 von 46 Patienten) beobachtet.<sup>40</sup>

#### **1.4. Scalpcooling**

Eine lokale Reduktion der Gewebetemperatur führt zu Vasokonstriktion und vermindertem Blutfluss durch das Gewebe<sup>41</sup> sowie zu einer Reduktion des Zellstoffwechsels und der mitotischen Aktivität<sup>42</sup>. Durch eine Verringerung zum einen der Transportrate von Blut und damit der Zytostatikakonzentration im Zielgewebe und zum anderen der Empfindlichkeit des Zielgewebes gegenüber einer Zytostatikawirkung könnte die Schädigung des Zielgewebes durch eine zytostatische Chemotherapie reduziert werden. So vermag etwa eine regionale Kühlbehandlung der Hände und Füße die Auftretenswahrscheinlichkeit und Schwere einer Taxan-induzierten peripheren Neuropathie zu reduzieren<sup>43,44</sup>.

Bereits in den 1970er Jahren erschienen Publikationen zu Kühlbehandlungen der behaarten Kopfhaut während einer Chemotherapie mit dem Ziel einer Prävention des Haarverlustes (Luce et al. 1973)<sup>45</sup>. Während bei niedrig dosierten und Monochemotherapien gute Ergebnisse beobachtet wurden, zeigte sich bei aggressiveren Therapien mit Kombination mehrerer Zytostatika ein deutlich geringerer Vorteil<sup>46,47</sup>. Gleichzeitig entwickelte sich ein Trend hin zu intensiveren Chemotherapien, was auch dank der besseren Kontrolle anderer Nebenwirkungen wie Chemotherapie-induzierter

Übelkeit und Erbrechen möglich war. Aufgrund der nicht eindeutigen Datenlage zu Erfolgsraten des Scalpcooling mit den damals verfügbaren Kühlverfahren und Geräten bei Kombinationschemotherapien und der Sorge vor einer Begünstigung der Entstehung von Skalpmetastasen durch die Kühlung sprach die United States Food and Drug Administration im Jahre 1990 ein Verbot von Scalpcooling-Geräten aus<sup>48</sup>. Dennoch wurden in Europa und anderen Regionen weitere klinische Studien durchgeführt und das Scalpcooling weiterentwickelt. Durch verbesserte Kühlverfahren konnten die Erfolgsraten gesteigert werden<sup>49,50</sup> und systematische Untersuchungen fanden keine signifikant erhöhte Inzidenz von Skalpmetastasen<sup>51</sup>, so dass 2015 wieder ein Scalpcooling-Gerät von der FDA zugelassen wurde<sup>52</sup>. Auch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) bewertet das Scalpcooling aktuell mit +/- und ermöglicht somit deren Einsatz und die weiterführende Forschung auf diesem Gebiet.<sup>53</sup>

Alle aktuell gängigen Kühlvorrichtungen werden von außen auf die behaarte Kopfhaut aufgebracht und entziehen dieser durch einen Temperaturgradienten Wärme. Gegenwärtig existieren zwei Produktgruppen für die Kühlbehandlung der behaarten Kopfhaut zur Reduktion der Chemotherapie-induzierten Alopezie:

- Kappen ohne aktive Kühlung während der Behandlung. Hierbei handelt es sich um Kältespeicher, meist mit Gelfüllung, welche nach Tiefkühlung im Gefrierschrank auf ca. – 18 °C bis – 25 °C auf dem Kopf des Patienten angebracht werden. Die Gekappen werden durch die vom Patienten abgegebene Wärme und durch die Umgebungsluft aufgewärmt und müssen während der Kühlbehandlung mehrfach durch frische, kalte Kappen ausgetauscht werden.
- Kappen, die über Schlauchleitungen direkt an ein Kühlsystem angeschlossen sind und während der Anwendung kontinuierlich gekühlt werden. Diese Kappen bleiben während der Behandlung kontinuierlich auf dem Kopf des Patienten und werden nicht gewechselt.

Es konnten multiple Faktoren identifiziert werden, welche die Effektivität der Scalpcooling-Behandlung beeinflussen. Im niederländischen Scalpcooling-Register wurde der Zusammenhang zwischen erfolgreicher Scalpcooling-Behandlung und Patientencharakteristika in einer multivariaten Analyse ausgewertet<sup>54</sup>. In die Auswertung gingen Daten von 1411 Patienten aus dem Zeitraum 2006-2009 ein, welche eine Chemotherapie und eine Scalpcooling-Behandlung erhielten. 86 % der

Patienten wurden aufgrund eines Mammakarzinoms therapiert. 61,6 % aller Patienten erhielten eine Anthracyclin-haltige, Taxan-freie Kombinationstherapie (mehrheitlich Fluorouracil-Epirubicin-Cyclophosphamid), 13,1 % eine Anthracyclin- und Taxan-haltige Therapie, 9,3 % eine Taxan-Monotherapie, 7,2 % eine Anthracyclin-freie, Taxan-haltige Kombinationstherapie und 9,1 % eine Therapie ohne Anthracyclin oder Taxan. Kriterium für einen erfolgreichen Haarerhalt war nach Abschluss der Chemotherapie ein Score von 0 oder 1 auf der 4-Punkt-Skala der World Health Organization (WHO), von 0 (kein Haarverlust) bis 3 (vollständiger Haarverlust)<sup>55</sup>. Ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre) behielten ihre Haare seltener (odds ratio 0,8), männliche Patienten häufiger (odds ratio 6,3). Auch ethnische Unterschiede zwischen Haarwachstumsmustern beeinflussten die Erfolgsraten; asiatischen und afrikanischen Patienten blieb ein Haarverlust seltener erspart (odds ratio 0,4).

Die erreichte Temperatur des Skalp hat einen wesentlichen Einfluss auf die Effektivität der Scalpcooling-Behandlung. Mittels invasiver Messungen konnten Schwellwerte für die epikutane Skulptemperatur von 19 °C und für die subkutane Skulptemperatur von 22 °C erhoben werden, oberhalb derer die Scalpcooling-Behandlung an Effektivität verliert<sup>56,57</sup>. Ein optimaler Kontakt zwischen Kühlkappe und behaarter Kopfhaut und somit eine optimale Ableitung der Körperwärme ohne isolierende Luftschicht ist für das Erreichen wirksamer Temperaturen essentiell<sup>12</sup>. Das Anfeuchten der Haare vor dem Anlegen der Kühlhaube kann die Wärmeleitung zusätzlich verbessern<sup>58</sup>; eine Wirkungssteigerung auf klinischer Ebene konnte jedoch nicht nachgewiesen werden<sup>54</sup>.

Wie oben beschrieben hängt die Eintrittsrate an Chemotherapie-induzierter Alopezie eng mit dem verabreichten Chemotherapieregime zusammen. Die Erfolgsrate einer Scalpcooling-Behandlung rangierte in der oben beschriebenen niederländischen Registerstudie zwischen 82 % für Paclitaxel weekly und 8 % für eine Kombinationstherapie aus Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC-Schema)<sup>12,54</sup>.

### **1.5. Aktuelle Datenlage zum Scalpcooling**

Die Effektivität moderner Scalpcooling-Verfahren wurde in aktuellen Studien untersucht. Die oben genannte FDA-Zulassung des aktiven Scalpcooling-Gerätes DigniCap fußt auf einer Studie von Rugo et al., in welcher in den Jahren 2013-2014 106 Brustkrebspatienten während ihrer Chemotherapie eine Scalpcooling-Behandlung erhielten und mit 16 Patienten einer Kontrollgruppe ohne

Scalpcooling verglichen wurden<sup>49</sup>. Erfolgskriterium war eine Haardichte von 0, 1 oder 2 auf der Skala nach Dean et al., entsprechend einem Haarverlust  $\leq 50\%$ <sup>59</sup>. Dieses Erfolgskriterium wurde in der Therapiegruppe bei 66,3 % der Patienten erreicht, in der Kontrollgruppe bei keinem Patienten ( $p < 0,001$ ).

Das ebenfalls von der FDA zugelassene Paxman Scalp Cooling System wurde im Rahmen der SCALP-Studie im Zeitraum 2013-2016 bei Patienten mit Brustkrebs unter Chemotherapie prospektiv-randomisiert untersucht und die Daten wurden von Nangia et al. publiziert<sup>50</sup>. Für den primären Endpunkt eines Haarverlustes  $< 50\%$  (CTCAE v4.0 Grad 0 oder 1<sup>60</sup>) zeigte sich dort eine Erfolgsrate von 50,5 % (48 von 95 Patienten) im Studienarm, gegenüber gestellt einer Erfolgsrate von 0 % (0 von 47 Patienten) im Kontrollarm. In weiteren, einarmigen Studien von Kurbacher et al.<sup>61</sup> und Vasconcelos et al.<sup>62</sup> wurden mit dem Paxman Scalp Cooling System Erfolgsraten von 64,0 % bzw. sogar 71,0 % erreicht.

## **1.6. Rationale für therapeutische und prophylaktische Maßnahmen gegen Chemotherapie-induzierte Alopezie**

Im Gegensatz zu etwa Myelotoxizität ist die Chemotherapie-induzierte Alopezie keine unmittelbar lebensbedrohliche Nebenwirkung einer onkologischen Systemtherapie. Die psychosozialen Aspekte einer Erkrankung und deren Behandlung spielen jedoch gerade im Bereich der Onkologie eine große und weiter zunehmende Rolle. Die WHO definiert Gesundheit als einen „Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen“<sup>63</sup>. Die Evidenz für die psychosoziale Belastung durch die Chemotherapie-induzierte Alopezie ist obenstehend dargelegt, ebenso das Potential von Ansätzen zu ihrer Prävention und Reduktion. Falls eine Reduktion der Chemotherapie-induzierten Alopezie zu einer Verbesserung der Therapieadhärenz und einer Reduktion des Anteils an Patienten beiträgt, welche sich gegen eine indikationsgerechte Chemotherapie entscheiden, ist potentiell sogar eine Verbesserung klassischer onkologischer Outcome-Parameter wie der Rezidivrate oder des Überlebens vorstellbar, auch wenn auf Basis der existierenden Daten hierüber nur spekuliert werden kann.

In der Zusammenführung dieser Aspekte wurde die EvaSCALP-Studie aufgelegt, die als ihren primären Endpunkt die Verbesserung des Wohlbefindens und der Lebensqualität von Patienten mit

Brustkrebs unter zytostatischer Chemotherapie durch eine Intervention zur Prävention und Reduktion der Chemotherapie-induzierten Alopezie beim Mammakarzinom hat.

## **2. Material und Methoden**

---

Im Rahmen der einarmigen offenen Studie EvaSCALP wurde Brustkrebspatientinnen (die Studie stand auch männlichen Patienten offen, es waren jedoch alle Teilnehmer weiblich) begleitend zu einer geplanten Chemotherapie eine Scalpcooling-Behandlung angeboten. Der Haarverlust wurde vom behandelnden Arzt (Gynäkoonkologen) und von der Patientin selbst visuell beurteilt. Anhand von Fragebögen wurden von Patientinnen berichtete Ergebnisse erfasst.

### **2.1. Zentren**

Im Zeitraum von Juli 2015 bis Juli 2018 wurden insgesamt 70 Patientinnen rekrutiert. An der Studie nahmen zwei Zentren teil:

- Brustzentrum am Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Innenstadt / Comprehensive Cancer Center der LMU München  
Leitung: Prof. Dr. med. Nadia Harbeck
- Beta Klinik Bonn, Gynäkologische Praxis Dr. Matthias Wolfgarten

### **2.2. Ein-/Ausschlusskriterien**

Die Einschlussfähigkeit der Patientinnen wurde über folgende Kriterien definiert:

- Histologisch bestätigtes Mammakarzinom
- Indikation zur neoadjuvanten, adjuvanten oder palliativen Chemotherapie
- Keine bei Therapiebeginn bestehende Alopezie (nach Maßgabe des behandelnden Onkologen)
- Keine bei Therapiebeginn bestehende Skalpmetastasierung

### **2.3. Ethik**

Die EvaSCALP-Studie wurde von der Ethikkommission bei der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München begutachtet und genehmigt (Aktenzeichen 161-15, Votum vom 26.05.2015). Alle Patientinnen nahmen freiwillig an der Studie teil, wurden ausführlich über alle Aspekte der Behandlung, Datensammlung und Datenverarbeitung aufgeklärt und bestätigten ihr Einverständnis schriftlich.

## **2.4. Das Paxman Scalp Cooling System**

Zur Behandlung wurde das Scalp Cooling System der Firma Paxman eingesetzt. Das System besteht aus der Kältemaschine mit Pumpe, dem Paxman Orbis II, welche über einen Zu- und einen Abflussschlauch mit der Paxman Cold Cap verbunden ist.

Das Paxman Scalp Cooling System ist von der United States Food and Drug Administration zugelassen für die Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer Chemotherapie-induzierten Alopezie bei Brustkrebs (seit 17. April 2017<sup>64</sup>) und anderen soliden Tumoren (seit 07. Juni 2018<sup>65</sup>).

### 2.4.1. Paxman Orbis II

Das Paxman Orbis II-System ist eine fahrbare Einheit mit einer elektrisch betriebenen Kältemaschine. Es umfasst die folgenden Komponenten:

- Ein Kompressor zur Kühlung des im Tank befindlichen Kühlmittels,
- eine Ventilator-Kondensator-Einheit,
- ein Kühlmittel tank von ca. 2,3 Litern Füllvolumen,
- eine Kühlmittelpumpe mit zwei Impellern,
- eine Steuerungseinheit mit elektronischem Thermostat und Turbinen zur Messung der Kühlmittelflussrate,
- ein Touchscreen zur Bedienung des Kühlsystems,
- zwei Leitungspaare aus jeweils einer Zu- und Abflussleitung,
- Kaliumformiat-basiertes Kühlmittel.

Das Orbis II-System kann über je eine Zu- und Abflussleitung mit einer Kühlkappe verbunden werden. Die Leitungen sind an einem verstellbaren Arm befestigt und können so an die Position des Patienten angepasst werden. Der gleichzeitige Betrieb von bis zu zwei Kühlkappen unabhängig voneinander zur Behandlung zweier Patienten ist möglich. Nach Anschluss einer Kühlkappe über das integrierte Ventilsystem besteht ein geschlossenes System, in dem Kühlflüssigkeit unidirektional zwischen Kältemaschine und Kühlkappe zirkuliert. Die Kühlflüssigkeit wird von der Kältemaschine auf – 4 °C gekühlt, fließt durch die Kappe, kühlt so die Kopfhaut des Patienten und wird selbst angewärmt und fließt zur erneuten Kühlung zur Kältemaschine zurück. Die Temperatur von zu- und abfließender Kühlflüssigkeit wird kontinuierlich durch Temperatursensoren gemessen und anhand

der Messwerte eine computergestützte Regelung der Kältemaschine vorgenommen, um die Temperatur und die Kühlwirkung im Zielbereich zu halten.

#### 2.4.2. Paxman Cold Cap

Die Kühlkappe wird während der Scalpcooling-Behandlung vom Patienten getragen. Sie besteht aus Silikon und beinhaltet eine Schlauchleitung, welche über Zu- und Abflussschlauch mit dem Paxman Orbis II-System verbunden wird und eine Zirkulation des Kühlmittels von der Kältemaschine über die Fläche der Kappe und zurück zur Kältemaschine ermöglicht.

Jeder Patientin wurde durch eine spezialisierte Pflegekraft die geeignetste von fünf verfügbaren Kappengrößen angepasst, so dass die Kappe der behaarten Kopfhaut eng anliegt. Während der Behandlung wird die Kappe durch einen zur Größe passenden Neoprenüberzug mit verstellbaren Fixierungsbändern in Position gehalten und so der Kontakt zur Kopfhaut optimiert und eine zusätzliche Isolationsschicht gegenüber der Umgebungsluft geschaffen. Eine bebilderte Anleitung mit detaillierten Herstellervorgaben erleichtert die optimale Anpassung der Kappe und des Fixierungsüberzuges, um die behaarte Kopfhaut möglichst vollständig und gleichmäßig kühlen zu können und direkten Kontakt zwischen unbehaarter Haut und Kappe mit Potential für Unterkühlung der Haut zu vermeiden.

#### 2.4.3. Zielparameter

Während des Scalpcooling wird die Temperatur der Kopfhaut zwischen 16 °C und 19 °C gehalten.



Abbildung 1: Die Paxman Cold Cap



Abbildung 2: Neoprenüberzug der Paxman Cold Cap



Abbildung 3: Das Paxman Orbis II-System

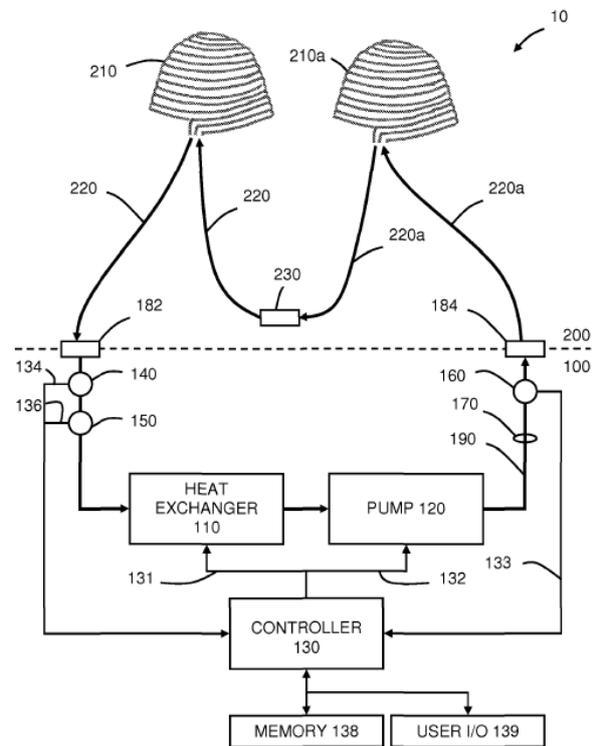


Abbildung 4: Technische Schemazeichnung zum Paxman Scalp Cooling System (aus Patentschrift)

## 2.5. Durchführung des Scalpcooling

Vor dem ersten Termin zur Verabreichung der Chemotherapeutika wurden die Patientinnen in die Behandlung eingeführt. Es erfolgte die Auswahl der geeigneten Größe von Kühlkappe und Überzug mit Unterstützung durch eine spezialisierte Pflegekraft.

Die Anwendung des Paxman Scalp Cooling System folgte konsequent den Herstellervorgaben. Zu den Infusionsterminen wurde das Orbis-II-Gerät auf Betriebstemperatur gebracht und 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapieinfusion den Patientinnen die Kühlkappe angelegt und mit dem Kühlvorgang begonnen. Das Haar der Patientinnen wurde vor Anlegen der Kappe leicht angefeuchtet und glatt gestrichen, um eine optimale Wärmeleitung zwischen Kopfhaut und Kappe zu ermöglichen. Der Kühlvorgang wurde kontinuierlich während der Dauer der Chemotherapieinfusion und über eine von den infundierten Substanzen abhängige Zeit nach Abschluss der Chemotherapieinfusion durchgeführt. Während erforderlicher kurzer Unterbrechungen (bis 10 Minuten, z. B. zum Toilettengang) wurde die Kappe von der Kältemaschine getrennt und der Kühleffekt durch das in der Kappe verbleibende Kühlmittel aufrechterhalten.

Die untenstehend genannten Nachkühlzeiten nach Abschluss der Infusion entsprechen den Herstellerangaben zu Beginn der Rekrutierung, welche aus Gründen der Datenvergleichbarkeit über die Dauer der Studientherapie beibehalten wurden. Nach Studienbeginn wurden Daten aus einem prospektiv-randomisierten Vergleich von 20 Minuten und 45 Minuten Nachkühlzeit für Docetaxel publiziert, welche Äquieffektivität für die kürzere Nachkühlzeit nahelegen.<sup>66</sup>

<b>Chemotherapeutika</b>	<b>Nachkühlzeit</b>
Epirubicin 90 mg/m <sup>2</sup> + Cyclophosphamid 600 mg/m <sup>2</sup>	120 min.
Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> (± Carboplatin)	60 min.
Docetaxel 75-100 mg/m <sup>2</sup> (± Carboplatin)	45 min.
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + Cyclophosphamid 600 mg/m <sup>2</sup>	60 min.
sonstige angewandte Therapieregimes	90 min.

*Tabelle 1: Nachkühlzeit in Abhängigkeit von verabreichten Chemotherapeutika (nach technischer Betriebsvorgabe von Paxman Coolers Ltd. zum Stand 2015)*

## **2.6.      Datenerhebung**

### 2.6.1.   Haardichte

Die Erhebung der Haardichte erfolgte durch visuelle Beurteilung, sowohl durch den behandelnden Arzt als auch durch die Patientin. Die Haardichte wurde anhand einer Fünf-Punkt-Skala angegeben, welche auf der Bewertungsskala von Friedrichs et al.<sup>67</sup> beruht und für jeden Wert um eine Grafik zur visuellen Darstellung der Haardichte ergänzt wurde. Die Skala umfasst fünf Werte von 0 (kein Haarverlust) bis 4 (vollständiger Haarverlust).

Von Patientinenseite wurde in einem Haartagebuch vor Therapiebeginn, nach jedem Therapiezyklus sowie bei Therapieende jeweils eine Beurteilung der Haardichte anhand dieser Skala vorgenommen. Die Beurteilung seitens des Arztes erfolgte vor Therapiebeginn und bei Therapieende.

Ergänzend wurde eine photographische Dokumentation vor Therapiebeginn sowie bei Therapieende bzw. Therapieabbruch durchgeführt. Die Photographien wurden nicht zur Beurteilung des Therapieerfolges herangezogen oder quantitativ ausgewertet.

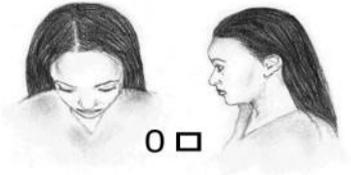
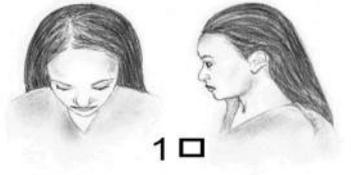
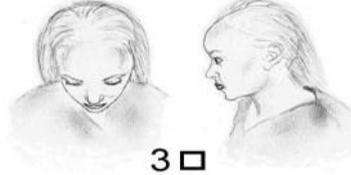
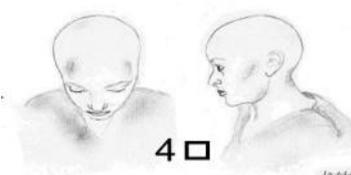
Grad des Haarverlustes	Anteil des Haarverlustes auf der Skala nach Friedrichs et al. <sup>67</sup>	Adaptierte visuelle Skala
0	0 %	
1	1 bis 24 %	
2	25 bis 49 %	
3	50 bis 74 %	
4	75 bis 100 %	

Tabelle 2: Visuelle Skala zur Beurteilung der Haardichte und des Haarverlustes

### 2.6.2. WHO-5-Wohlbefindens-Index

Der WHO-5-Wohlbefindens-Index beruht auf einem einfachen Fragebogen zur Erhebung des subjektiven psychologischen Wohlbefindens ohne spezielle Ausrichtung oder Beschränkung auf einzelne Anwendungsbereiche. Der Fragebogen umfasst fünf Aussagen. Der Patient nimmt zu jeder Aussage eine Einschätzung vor, inwieweit diese Aussage auf sein aktuelles Befinden zutrifft. Alle Aussagen sind positiv formuliert, so dass ein höherer Grad an Zustimmung einem höheren gemessenen Wohlbefinden entspricht.

Der Grad an Zustimmung wird semiquantitativ auf einer Likert-Skala angegeben<sup>68</sup>. Jede der 6 möglichen Antworten entspricht einem Punktwert zwischen 0 und 5; die Summe der Punktwerte aller Fragen ergibt den WHO-5-Wohlbefindens-Index, welcher dementsprechend zwischen 0 und 25 liegt. Der Index kann als standardisierter Prozentsatz-Score angegeben werden, indem sein Wert mit dem Faktor 4 multipliziert wird.

Der WHO-5-Wohlbefindens-Index wurde erstmals im Bericht zu einem WHO-Meeting 1998 in Stockholm vorgestellt<sup>69</sup>. Er wurde als kondensierte Fassung der Fragebögen WHO-28 und WHO-10 entwickelt. Der Index ist auf hohem Niveau validiert als Screeninginstrument für Depression und zur Beurteilung des Einflusses von Wirkungen und Nebenwirkungen unterschiedlicher Therapien auf das Wohlbefinden von Studienteilnehmern<sup>70</sup>.

Vor Therapiebeginn, nach jedem Therapiezyklus und nach Beendigung der Therapie wurde bei jeder Patientin der WHO-5-Index per Fragebogen erhoben.

WHO-5 – Fragebogen zum Wohlbefinden

Die folgenden Aussagen betreffen Ihr Wohlbefinden in den letzten zwei Wochen. Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die Rubrik, die Ihrer Meinung nach am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen gefühlt haben.

In den letzten zwei Wochen...	Die ganze Zeit	Meistens	Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	Ab und zu	Zu keinem Zeitpunkt
...war ich froh und guter Laune	5	4	3	2	1	0
...habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt	5	4	3	2	1	0
...habe ich mich energetisch und aktiv gefühlt	5	4	3	2	1	0
...habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt	5	4	3	2	1	0
...war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren	5	4	3	2	1	0

Punktberechnung

Der Rohwert kommt durch einfaches Addieren der Antworten zustande. Der Rohwert erstreckt sich von 0 bis 25, wobei 0 das geringste Wohlbefinden/niedrigste Lebensqualität und 25 größtes Wohlbefinden, höchste Lebensqualität bezeichnen.

Den Prozentwert von 0 bis 100 erhält man durch Multiplikation mit 4. Der Prozentwert 0 bezeichnet das schlechteste Befinden, 100 das beste.

Tabelle 3: WHO-5-Wohlbefindens-Index (1998)<sup>69</sup>

### 2.6.3. Empfinden der Scalpcooling-Therapie

Es wurde erfasst, wie jeder Patient die Scalpcooling-Therapie dem Gesamteindruck nach subjektiv empfindet. Hierzu wurde eine visuelle Skala mit fünf Auswahloptionen unter drei stilisierten Gesichtern verwendet, die von einem sehr positiven (lächelndes Gesicht) bis zu einem sehr negativen (trauriges Gesicht) ein Spektrum an Empfindungsniveaus widerspiegelt. Die im Fragebogen abgedruckte Frage zur Skala lautete: „Wie haben Sie die Kühlkappe bei der/den Infusion/en des letzten Zyklus? empfunden?“.

Der Punktwert zum Therapieempfinden wurde von den Patientinnen nach jedem Therapiezyklus anhand der visuellen Skala erhoben.

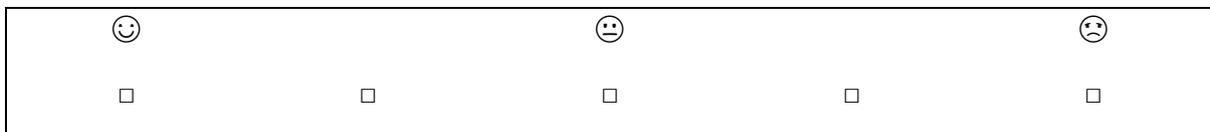


Abbildung 5: Visuelle Skala zum Fragebogen-Item "Empfinden der Scalpcooling-Therapie"

### 2.6.4. Unerwünschte Ereignisse

Patientinnen wurden zu einer im Vorfeld definierten Liste unerwünschter Ereignisse befragt. Für jedes Ereignis aus der Liste wurde zur Beurteilung der subjektiven Schwere und Beeinträchtigung ein Punktwert zwischen 1 (nicht aufgetreten) und 5 (in sehr schwerer Form aufgetreten) vergeben. Für die meisten Ereignisse wurden separate Werte für die Zeit während der Scalpcooling-Therapiesitzung und die Zeit nach Abnehmen der Kühlkappe erfasst.

Die Liste erfragter unerwünschter Ereignisse umfasste:

1. Kopfschmerzen (während und nach Therapie)
2. Schwindel (während und nach Therapie)
3. Übelkeit (während und nach Therapie)
4. Erbrechen (während und nach Therapie)
5. Kreislaufbeschwerden (während und nach Therapie)
6. Müdigkeit (während und nach Therapie)
7. Benommenheit (während und nach Therapie)
8. Taubheitsgefühle (während und nach Therapie)
9. Augenschmerzen (während und nach Therapie)

10. Kältegefühl (während der Therapie)
11. Kälteschmerzen an der Kopfhaut (während der Therapie)
12. Druckschmerz an der Kopfhaut (während der Therapie)
13. Langeweile (während der Therapie)
14. Hitzewallungen (nach der Therapie)
15. Nasennebenhöhlenentzündung (nach der Therapie)
16. Erkältung (nach der Therapie)

Darüber hinaus gab es ein Feld für Freitextantworten.

Patientinnen wurden nach jedem Behandlungszyklus aufgefordert, zu jedem der Ereignisse aus der Liste einen Punktwert zu vergeben.

#### 2.6.5. Angst vor Haarverlust

Patientinnen wurden vor Beginn der Therapie gefragt, ob sie Angst vor einem Haarverlust hätten.

Die Formulierung der Frage im Fragebogen lautete „Haben Sie Angst, bei dieser Chemotherapie Ihre Haare zu verlieren?“. Als Antwortmöglichkeiten wurden „ja“ und „nein“ angeboten.

#### 2.6.6. Hoffnung, die Haare durch die Scalpcooling-Therapie zu behalten

Patientinnen wurden vor Beginn der Therapie gefragt, ob sie die Hoffnung hätten, ihre Haare durch die Scalpcooling-Therapie zu behalten. Die Formulierung der Frage im Fragebogen lautete „Glauben Sie, dass die Kühlkappe Sie vor Haarverlust bewahren kann?“. Als Antwortmöglichkeiten wurden „ja“ und „nein“ angeboten.

#### 2.6.7. Zufriedenheit mit und Weiterempfehlung der Scalpcooling-Therapie

Patientinnen wurden nach Ende der Therapie gefragt, ob sie mit der Scalpcooling-Therapie zufrieden wären und sie anderen Patienten weiterempfehlen würden. Als Antwortmöglichkeiten wurden „ja“ und „nein“ angeboten.

## **2.7. Datenbewertung**

Die Studienziele (Endpunkte) wurden bei der Festlegung des Studiendesigns definiert. Neben dem Hauptziel (primärer Endpunkt) wurden weitere Nebenziele (sekundäre Endpunkte) festgelegt.

### 2.7.1. WHO-5-Wohlbefindens-Index

Primärer Endpunkt der Studie war der WHO-5-Wohlbefindens-Index. Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wurden Patientinnen mit erfolgreicher Scalpcooling-Therapie und Patientinnen mit nicht erfolgreicher Scalpcooling-Therapie miteinander verglichen. Der Score wurde entsprechend der Empfehlung der WHO-Kommission in einen standardisierten Prozentwert umgerechnet.

Die Berechnung der Teststatistik und des Signifikanzniveaus erfolgte mittels des T-Tests.

### 2.7.2. Therapieerfolg

Der Therapieerfolg in Bezug auf Haarerhalt wurde als binärer Parameter in Abhängigkeit von Therapieadhärenz und Haardichte bei Therapieabschluss definiert und stellte einen sekundären Endpunkt der Studie dar.

Die Therapie wurde als erfolgreich gewertet, wenn

- das Scalpcooling über die gesamte Dauer der Chemotherapie fortgeführt wurde, und
- die Haardichte bei Therapieabschluss sowohl vom behandelnden Arzt als auch von der Patientin selbst mit einem Wert von 0, 1 oder 2 angegeben wurde.

Die Therapie wurde als nicht erfolgreich gewertet, wenn

- das Scalpcooling aufgrund fehlender Verträglichkeit, Haarausfall oder auf Wunsch des Patienten vor Abschluss der Chemotherapie beendet wurde, und/oder
- die Haardichte bei Therapieabschluss vom behandelnden Arzt und/oder von der Patientin selbst mit einem Wert von 3 oder 4 angegeben wurde.

### 2.7.3. Unerwünschte Ereignisse

Bei der Auswertung der Schwere unerwünschter Ereignisse wurde für jede Patientin und jedes erfragte unerwünschte Ereignis im Fragebogen jeweils der höchste angegebene Wert aus allen Behandlungszyklen dieser Patientin verwendet, entsprechend der größten Schwere, mit der ein gegebenes unerwünschtes Ereignis bei der betrachteten Patientin über alle Zyklen der Scalpcooling-Behandlung aufgetreten war.

### 3. Ergebnisse

---

#### 3.1. Darstellung Patientinnenkollektiv

An der EvaSCALP-Studie nahmen 70 Patientinnen an den beiden im Kapitel „2.1: Zentren“ genannten Einrichtungen teil. Alle im Kapitel „2.2: Ein-/Ausschlusskriterien“ genannten Kriterien wurden von allen Patientinnen erfüllt.

Die erste Scalpcooling-Behandlung im Rahmen der EVAScalp-Studie wurde am 21.07.2015 durchgeführt, die letzte am 12.07.2018.

Die Daten von 6 Patientinnen wurden aufgrund unvollständiger Datensätze ausgeschlossen. 64 Patientinnen wurden in die Auswertung mit einbezogen.

Die Teilnahme an der EvaSCALP-Studie wurde den Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Geschlecht angeboten. Aufgrund der geschlechtsspezifischen Häufigkeitsverteilung von Brustkrebs waren alle eingeschlossenen Studienteilnehmer weiblich.

Das Alter der Patientinnen betrug  $54,8 \pm 13,8$  Jahre (arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung). Die älteste Patientin war 81 Jahre alt, die jüngste 31 Jahre.

38 Patientinnen (59,4 %) wurden in kurativer Intention wegen einer frühen Brustkrebserkrankung behandelt, 26 Patientinnen (40,6 %) wegen einer fernmetastasierten Brustkrebserkrankung.

Zwei der in kurativer Intention behandelten Patientinnen hatten zuvor eine Chemotherapie erhalten (2/26; 7,7 %): Eine an einem Mammakarzinomlokalrezidiv behandelte Patientin hatte im Rahmen der Ersterkrankung eine adjuvante Chemotherapie erhalten, eine weitere Patientin hatte eine Chemotherapie im Rahmen der Behandlung eines Hodgkin-Lymphoms erhalten.

Acht der wegen einer fernmetastasierten Mammakarzinomerkrankung behandelten Patientinnen hatten bereits eine oder mehrere vorherige Chemotherapielinien in der metastasierten Situation erhalten (8/26; 30,8 %). Einschließlich adjuvanter und neoadjuvanter Chemotherapien im Rahmen der Ersterkrankung hatten 17 von 26 metastasierten Patientinnen (65,4 %) bereits wenigstens eine vorherige Chemotherapie und durchschnittlich 1,59 vorherige Chemotherapien erhalten.

### 3.1.1. Chemotherapieregimes

Alle Patientinnen erhielten ein oder mehrere klassische zytostatische Chemotherapeutika. 37 Patientinnen (57,8 %) erhielten eine Monochemotherapie, 17 Patientinnen (26,6 %) erhielten zwei Zytostatika simultan, und 10 Patientinnen (15,6 %) erhielten drei Zytostatika in einer Kombinationstherapie mit zwei simultan verabreichten Zytostatika (in jedem Fall Epirubicin und Cyclophosphamid) gefolgt von einem allein verabreichten Zytostatikum (Paclitaxel oder Docetaxel).

Alle Therapieregimes enthielten ein Mikrotubulus-gerichtetes Agens, nämlich Paclitaxel, Nab-Paclitaxel (nanoparticle albumin bound paclitaxel), Docetaxel, oder Eribulin. Als Kombinationspartner wurden Carboplatin, Cyclophosphamid, oder Epirubicin und Cyclophosphamid eingesetzt. Bei 35 Patientinnen (54,7 %) wurde parallel eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab (n = 6), Trastuzumab und Pertuzumab (n = 22), oder Bevacizumab (n = 7) durchgeführt.

Chemotherapieregime	Anzahl	Anteil
	Patientinnen	Patientinnen
Paclitaxel q1w	33	51,6 %
Epirubicin + Cyclophosphamid q3w → Paclitaxel q1w	7	10,9 %
Docetaxel + Carboplatin q3w	5	7,8 %
Docetaxel + Cyclophosphamid q3w	5	7,8 %
Nab-Paclitaxel + Carboplatin d1,d8/21	4	6,3 %
Nab-Paclitaxel q1w	3	4,7 %
Paclitaxel + Carboplatin q1w	3	4,7 %
Epirubicin + Cyclophosphamid q2w → Paclitaxel q1w	2	3,1 %
Epirubicin + Cyclophosphamid q3w → Docetaxel q3w	1	1,6 %
Eribulin d1,d8/21	1	1,6 %
<b>Gesamt</b>	<b>64</b>	<b>100 %</b>

Tabelle 4: Chemotherapieregimes

### 3.2. Erfolgsrate der Scalpcooling-Behandlung

Von den ausgewerteten 64 Patientinnen führten 38 die Scalpcooling-Behandlung bis zum Ende der Chemotherapie fort und wurden hinsichtlich ihrer Haardichte bei Therapieabschluss mit einem Score von 0, 1 oder 2 bewertet, entsprechend einer Erfolgsrate von 59,4 %.

Bei 26 Patientinnen (40,6 %) war die Therapie nicht erfolgreich. 2 Patientinnen (3,1 % aller ausgewerteten Patientinnen, 7,7 % der nicht erfolgreich behandelten Patientinnen) brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab; bei beiden Patientinnen waren Kopfschmerzen das führende unerwünschte Ereignis. Bei 24 Patientinnen (37,5 % aller ausgewerteten Patientinnen, 92,3 % der nicht erfolgreich behandelten Patientinnen) trat unter Therapie ein Haarverlust mit Verschlechterung der Haardichte auf einen Score von 3 oder 4 ein.

Bei den Patientinnen, die die Scalpcooling-Behandlung aufgrund von Haarverlust abbrachen, wurde der zum Abbruch führende Haarverlust nach im Median 2 Chemotherapiezyklen beobachtet.

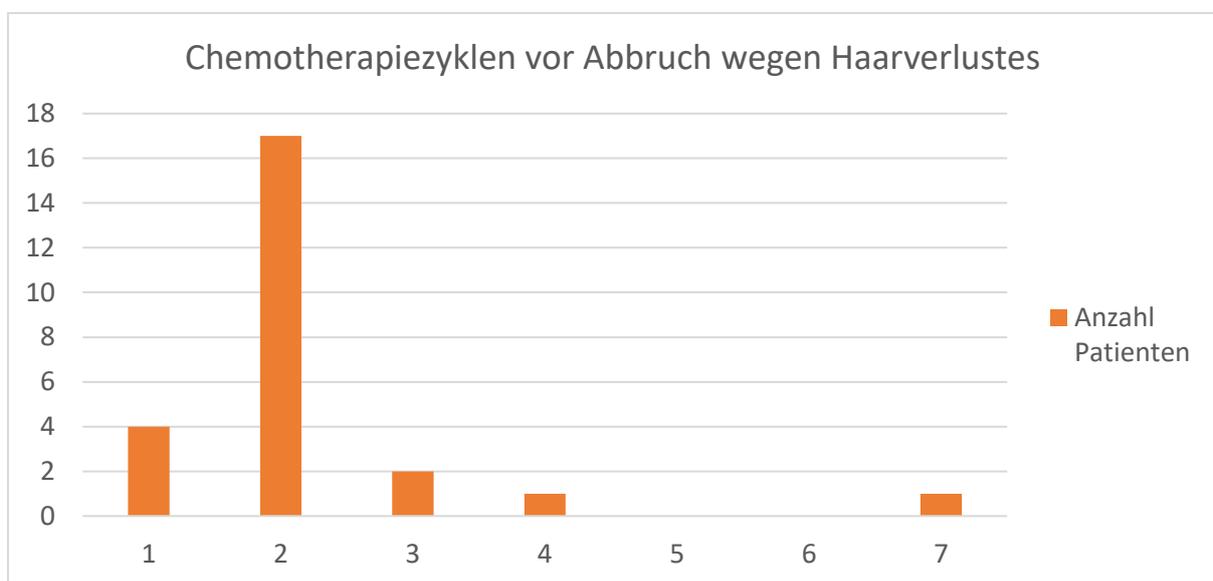


Abbildung 6: Chemotherapiezyklen vor Abbruch wegen Haarverlustes



Abbildung 7: Nicht erfolgreiche Scalpcooling-Behandlung – Patientin vor (links) und nach (rechts) 1 Zyklus Epirubicin/Cyclophosphamid



*Abbildung 8: Erfolgreiche Scalpcooling-Behandlung – Patientin nach 12 Zyklen Paclitaxel weekly*

### 3.2.1. Erfolgsraten nach Chemotherapieregime

Die Erfolgsraten der Scalpcooling-Behandlung unterschieden sich relevant zwischen den untersuchten Chemotherapieregimes. Neben zwei Regimes mit jeweils nur einer Patientin und 100 % Erfolgsrate wurde die höchste Erfolgsrate bei einer Monochemotherapie mit wöchentlich verabreichtem Paclitaxel beobachtet (27 von 33 Patientinnen, 81,8 % Erfolgsrate). Alle Monochemotherapien zusammengefasst wiesen ebenfalls eine hohe Erfolgsrate auf (30 von 37 Patientinnen, 81,1 %). Die Erfolgsrate aller Kombinationschemotherapien zusammengefasst war deutlich geringer (8 von 27 Patientinnen, 29,6 %). Der Unterschied der Erfolgsraten zwischen Mono- und Kombinationschemotherapien war signifikant ( $p < 0,001$ , Chi-Quadrat-Test).

Die Erfolgsrate für Anthracyclin-haltige Chemotherapien lag bei 30 % (3 von 10 Patientinnen). Als Anthracyclin wurde stets Epirubicin verabreicht und stets mit anderen Chemotherapeutika kombiniert. Die Erfolgsrate bei Anthracyclin-haltigen Chemotherapieregimes unterschied sich nicht

signifikant von der Erfolgsrate bei Anthracyclin-freien Kombinationschemotherapieregimes (5 von 17 Patientinnen, 29,4 %).

Da nur eine Patientin eine taxan-freie Chemotherapie mit Eribulin erhielt, wurde von einer vergleichenden Auswertung der Erfolgsraten für taxan-haltige und taxan-freie Chemotherapieregimes abgesehen.

<b>Chemotherapieregime</b>	<b>Anzahl Patientinnen</b>	<b>Therapie erfolgreich</b>	<b>Erfolgsrate</b>
Paclitaxel q1w	33	27	81,8 %
Epirubicin + Cyclophosphamid q3w → Paclitaxel q1w	7	2	28,6 %
Docetaxel + Carboplatin q3w	5	2	40,0 %
Docetaxel + Cyclophosphamid q3w	5	0	0,0 %
Nab-Paclitaxel + Carboplatin d1,d8/21	4	2	50,0 %
Nab-Paclitaxel q1w	3	2	66,7 %
Paclitaxel + Carboplatin q1w	3	1	33,3 %
Epirubicin + Cyclophosphamid q2w → Paclitaxel q1w	2	0	0,0 %
Epirubicin + Cyclophosphamid q3w → Docetaxel q3w	1	1	100,0 %
Eribulin d1,d8/21	1	1	100,0 %

Tabelle 5: Erfolgsraten Scalpcooling (nach Chemotherapieregime)

	<b>Scalpcooling erfolgreich</b>	<b>Scalpcooling nicht erfolgreich</b>	<b>Summe</b>	<b>Erfolgsrate</b>
Monochemotherapie	30	7	37	81,1 %
Kombinationschemotherapie	8	19	27	29,6 %
Summe	38	26	64	59,4 %

Tabelle 6: Erfolgsraten Scalpcooling (im Vergleich von Mono- und Kombinationschemotherapien)

### 3.3. WHO-5-Wohlbefindens-Index

Alle folgenden Angaben folgen der Empfehlung zur Prozent-Darstellung des WHO-5-Wohlbefindens-Index: Die aus den gewählten Antwortmöglichkeiten auf dem Fragebogen resultierenden Punktschichten zwischen 0 und 25 wurden mit 4 % multipliziert.

Die WHO-5-Wohlbefindens-Indexwerte der Patientinnen mit erfolgreichem Scalpcooling wurden mit den Indexwerten der Patientinnen mit nicht erfolgreichem Scalpcooling verglichen. Hierbei zeigte sich bereits in den Werten bei Therapiebeginn ein tendenzieller Unterschied. Der Durchschnittswert betrug 64,0 %  $\pm$  26,6 % (arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung) in der Gruppe mit erfolgreichem Scalpcooling und 52,3 %  $\pm$  31,6 % (arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung) in der Gruppe mit nicht erfolgreichem Scalpcooling. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,17$ , T-Test).

In der Betrachtung der Werte zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung war ein größerer Unterschied darzustellen. Der Durchschnitt betrug 67,8 %  $\pm$  23,5 % (arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung) in der Gruppe mit erfolgreichem Scalpcooling und 51,4 %  $\pm$  18,9 % (arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung) in der Gruppe mit nicht erfolgreichem Scalpcooling. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0,01$ , T-Test) für ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

<b>WHO-5-Wohlbefindens-Index</b>	<b>bei Therapiebeginn</b>	<b>nach Therapieende</b>
Scalpcooling erfolgreich	64,0 % $\pm$ 26,6 %	67,8 % $\pm$ 23,5 %
Scalpcooling nicht erfolgreich	52,3 % $\pm$ 31,6 %	51,4 % $\pm$ 18,9 %

*Tabelle 7: Ergebnisse WHO-5-Wohlbefindens-Index*

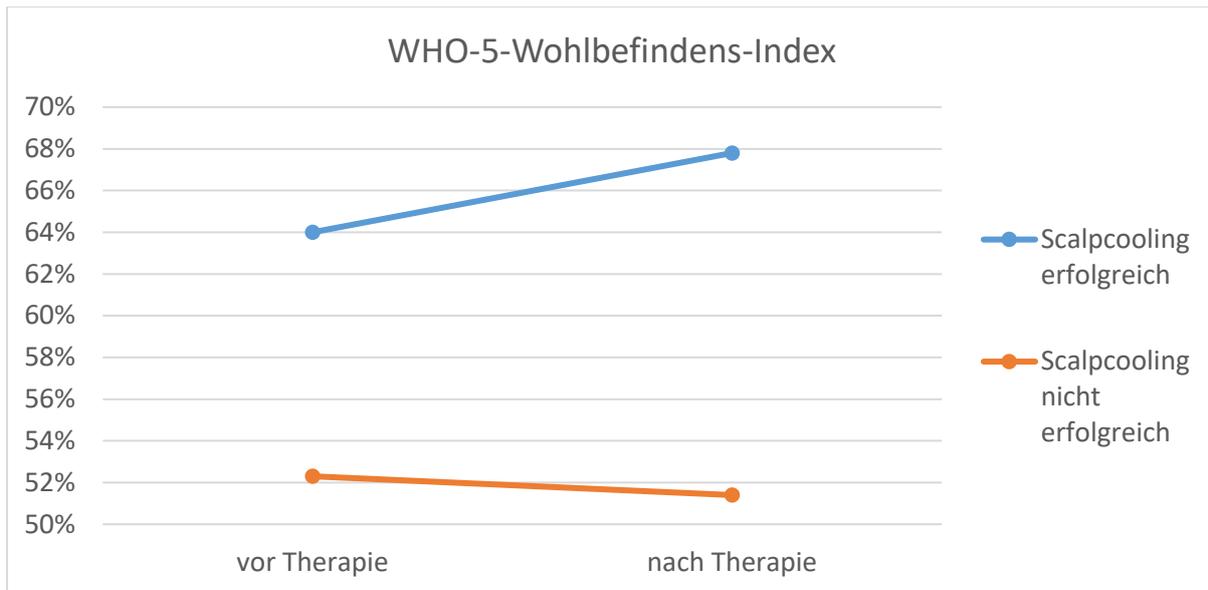


Abbildung 9: Diagramm WHO-5-Wohlbefindens-Index

### 3.4. Empfinden der Scalpcooling-Therapie

Das subjektive Gesamtempfinden der Patientinnen bezüglich der Scalpcooling-Therapie wurde anhand der oben dargestellten visuellen 5-Punkt-Skala mit einem lächelnden Gesicht, einem neutralen Gesicht und einem traurigen Gesicht erfragt. Der mittlere angegebene Punktwert auf der Skala von 1 (positiv) bis 5 (negativ) war in der Patientengruppe mit erfolgreichem Scalpcooling etwas besser als in der Gruppe mit nicht erfolgreichem Scalpcooling ( $2,09 \pm 0,96$  vs.  $2,50 \pm 1,34$ ).

### 3.5. Unerwünschte Ereignisse

Die Scalpcooling-Behandlung wurde insgesamt gut vertragen. Unerwünschte Ereignisse waren selten und vollständig reversibel.

In den Patientenfragebögen wurde die Schwere unerwünschter Ereignisse auf einer 5-Punkt-Likert-Skala erfragt; den Antwortmöglichkeiten wurden Punktwerte von 1 (nicht aufgetreten) bis 5 (in sehr schwerer Form aufgetreten) zugeordnet und für jede Patientin und jede Art von unerwünschtem Ereignis der höchste Wert aus allen Behandlungszyklen herangezogen.

Das häufigste unerwünschte Ereignis, welches die Patientinnen mit einem Wert  $> 2$  beschrieben, war ein subjektives Kältegefühl während der Scalpcooling-Behandlung und trat bei 32,8 % aller Patientinnen auf. Das Kältegefühl wurde von 27,9 % der Patientinnen auch als schmerzhaft auf der Haut beschrieben, das Druckgefühl durch die Haube von 18,0 % (Wert  $> 2$ ). Kopfschmerzen während

der Therapie wurden nur von 6,6 % der Patientinnen beschrieben (Wert > 2). Die Schmerzen waren mit Analgetika gut behandelbar und sistierten in 66,7 % der Fälle innerhalb kurzer Zeit (ca. 15 Minuten).

Die Mehrzahl anderer unerwünschter Ereignisse wie Müdigkeit oder Übelkeit gehören zum typischen Nebenwirkungsspektrum der eingesetzten Chemotherapien. Der Einfluss der Scalpcooling-Behandlung ist ohne Kontrollgruppe hier nicht klar herauszudifferenzieren. Die Ergebnisse sind untenstehend tabellarisch aufgeführt.

In der quantitativen Angabe der Schwere eines unerwünschten Ereignisses auf der Skala von 1 bis 5 wurde im gesamten Studienverlauf nie von einer Patientin das Maximum von 5 Punkten angegeben. Alle der folgenden Angaben haben das Format: Arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung. Durchschnittlich als am schwerwiegendsten bewertet wurden Müdigkeit nach der Therapie ( $2,10 \pm 0,87$ ), Kältegefühl während der Therapie ( $2,07 \pm 0,93$ ) und Kälteschmerzen an der Kopfhaut während der Therapie ( $1,89 \pm 1,00$ ). Für diese drei unerwünschten Ereignisse wurde am häufigsten eine Schwere von 4 Punkten angegeben.

<b>Unerwünschtes Ereignis</b>	<b>Anteil Pat. mit Wert &gt; 2</b>	<b>Anteil Pat. mit Wert 4</b>	<b>Durchschnitt. Wert</b>
Kopfschmerzen (während der Therapie)	6,6 %	3,3 %	1,34
Kopfschmerzen (nach der Therapie)	4,9 %	0 %	1,25
Schwindel (während der Therapie)	4,9 %	0 %	1,31
Schwindel (nach der Therapie)	8,2 %	0 %	1,41
Übelkeit (während der Therapie)	3,2 %	0%	1,20
Übelkeit (nach der Therapie)	11,5 %	1,6 %	1,36
Erbrechen (während der Therapie)	0 %	0 %	1,00
Erbrechen (nach der Therapie)	1,6 %	0 %	1,05
Kreislaufbeschwerden (während der Therapie)	6,6 %	0 %	1,31
Kreislaufbeschwerden (nach der Therapie)	11,5 %	1,6 %	1,44
Müdigkeit (während der Therapie)	21,3 %	4,9 %	1,82
Müdigkeit (nach der Therapie)	26,2 %	8,2 %	2,10
Benommenheit (während der Therapie)	0 %	0 %	1,15

<b>Unerwünschtes Ereignis</b>	<b>Anteil Pat. mit Wert &gt; 2</b>	<b>Anteil Pat. mit Wert 4</b>	<b>Durchschnitt. Wert</b>
Benommenheit (nach der Therapie)	6,6 %	1,6 %	1,31
Taubheitsgefühle (während der Therapie)	1,6 %	0 %	1,11
Taubheitsgefühle (nach der Therapie)	3,3 %	0 %	1,18
Augenschmerzen (während der Therapie)	4,9 %	0 %	1,16
Augenschmerzen (nach der Therapie)	4,9 %	0 %	1,16
Kältegefühl (während der Therapie)	32,8 %	6,6 %	2,07
Kälteschmerzen an der Kopfhaut (während der Therapie)	27,9 %	8,2 %	1,89
Druckschmerz an der Kopfhaut (während der Therapie)	18,0 %	1,6 %	1,48
Langeweile (während der Therapie)	9,8 %	3,3 %	1,46
Hitzewallungen (nach der Therapie)	18,0 %	3,3 %	1,59
Nasennebenhöhlenentzündung (nach der Therapie)	0 %	0 %	1,18
Erkältung (nach der Therapie)	3,3 %	1,6 %	1,16

*Tabelle 8: Unerwünschte Ereignisse*

### **3.6. Angst vor Haarverlust**

Alle Patientinnen wurden vor Therapiebeginn gefragt, ob sie Angst vor Haarverlust hätten. 85,9 % der Patienten beantworteten die Frage mit „ja“. Im Vergleich der Patientengruppen berichteten 93,3 % der nicht erfolgreich behandelten Patientinnen, Angst vor Haarverlust zu haben, jedoch nur 76,9 % der erfolgreich behandelten Patientinnen.

Der Unterschied zwischen den Patientengruppen war nicht signifikant für ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  ( $p = 0,18$ , Fisher's exact test).

	<b>Angst: ja</b>	<b>Angst: nein</b>	<b>Summe</b>
Scalpcooling erfolgreich	29 (76,9 %)	9 (23,1 %)	38
Scalpcooling nicht erfolgreich	24 (93,3 %)	2 (6,7 %)	26
<b>Summe</b>	<b>55 (85,9 %)</b>	<b>9 (14,1 %)</b>	<b>64</b>

*Tabelle 9: Angst vor Haarverlust*

### **3.7. Hoffnung, die Haare durch die Scalpcooling-Therapie zu behalten**

Alle Patientinnen wurden vor Therapiebeginn gefragt, ob sie Hoffnung hätten, ihre Haare durch die Scalpcooling-Therapie zu behalten. 88,5 % der Patientinnen beantworteten die Frage mit „ja“. Im Vergleich der Patientengruppen berichteten 96,2 % der erfolgreich behandelten Patientinnen, Hoffnung auf einen Erhalt der Haare zu haben, jedoch nur 73,3 % der nicht erfolgreich behandelten Patientinnen.

Der Unterschied zwischen den Patientengruppen war signifikant für ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  ( $p < 0,01$ , Fisher's exact test).

	Hoffnung: ja	Hoffnung: nein	Summe
Scalpcooling erfolgreich	37 (96,2 %)	1 (3,8 %)	38
Scalpcooling nicht erfolgreich	19 (73,3 %)	7 (26,7 %)	26
Summe	57 (88,5 %)	7 (11,5 %)	64

*Tabelle 10: Hoffnung auf Haarerhalt (vor Therapiebeginn)*

### **3.8. Zufriedenheit und Weiterempfehlung der Scalpcooling-Therapie**

Alle Patientinnen wurden nach Abschluss oder Abbruch der Scalpcooling-Therapie gefragt, ob sie mit der Scalpcooling-Therapie zufrieden seien und die Therapie anderen Patienten weiterempfehlen würden. 60,9 % der Patientinnen beantworteten die Frage mit „ja“. Im Vergleich der Patientengruppen gaben 82,2 % der erfolgreich behandelten Patientinnen Zufriedenheit an, jedoch nur 11,1 % der nicht erfolgreich behandelten Patientinnen.

Der Unterschied zwischen den Patientengruppen war signifikant für ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  ( $p < 0,01$ , Fisher's exact test).

	Zufriedenheit: ja	Zufriedenheit: nein	Summe
Scalpcooling erfolgreich	31	7	38
Scalpcooling nicht erfolgreich	3	23	26
Summe	39	25	64

*Tabelle 11: Zufriedenheit und Weiterempfehlung*

## 4. Diskussion

---

### 4.1. Erfolgsrate bei der Prävention der Chemotherapie-induzierten Alopezie

In der EvaSCALP-Studie wurde eine Erfolgsrate der Scalpcooling-Behandlung zur Prävention der Chemotherapie-induzierten Alopezie von 59,4 % beobachtet. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der bereits dargestellten SCALP-Studie<sup>50</sup> und weiterer, oben dargestellter Arbeiten.

Eine Metaanalyse von Rugo et al. fand für den primären Endpunkt Haarverlust < 50 % eine Reduktion des relativen Risikos durch die Scalpcooling-Therapie um 43 %<sup>71</sup>. In die Analyse wurden 10 randomisiert-kontrollierte Studien mit insgesamt 654 Patienten einbezogen, von denen 80 % aufgrund von Brustkrebs behandelt wurden. Die Scalpcooling-Therapie in den untersuchten Studien wurde teilweise mit vorgekühlten Gekappen, teilweise mit aktiv gekühlten Kappensystemen durchgeführt.

Die Wirkung der Scalpcooling-Therapie zur Prävention der Chemotherapie-induzierten Alopezie ist auf hohem Evidenzniveau belegt. Gegenwärtig gibt es keine etablierten Therapiekonzepte, die eine ähnliche Effektivität in der Prävention der Alopezie zeigen. Eine bereits eingetretene Alopezie könnte durch eine Therapie mit Minoxidil in ihrer Dauer reduziert werden<sup>39</sup>.

### 4.2. Optimierung der Erfolgsrate

Ein hoch relevanter und beeinflussbarer Faktor, von welchem die Erfolgsrate einer Scalpcooling-Therapie abhängt, ist die genaue Anpassung und das dichte Anliegen der Kühlkappe an der behaarten Kopfhaut des Patienten. Es besteht eine Korrelation mit dem Ausmaß und der Gleichmäßigkeit der Senkung der Skalptemperatur. Nach Einführung des Paxman Scalp Cooling System war auch an den Institutionen, an denen die EvaSCALP-Studie durchgeführt wurde, eine Lernkurve bei der korrekten Auswahl und Anpassung der Kühlkappe und des Überzuges erkennbar. Eine mögliche Erklärung für den Unterschied der Erfolgsraten zwischen den teilnehmenden Zentren in der SCALP-Studie könnte die zunehmende Routine im Umgang mit der Kühlkappe sein<sup>50</sup>. Durch den Ausbau gezielter Ausbildung und mit zunehmender Erfahrung des Personals, welches die Anpassung der Kühlkappen vornimmt (an den teilnehmenden Institutionen der EvaSCALP-Studie das onkologische Fachpflegepersonal), könnte die Wirkung der Scalpcooling-Therapie verbessert werden.

Trotz zahlreicher Untersuchungen besteht keine abschließende Klarheit bezüglich der Effektivität einer Scalpcooling-Therapie für jedes einzelne Chemotherapieregime. In der EvaSCALP-Studie wurden mit Ausnahme einer Patientin, die eine Monotherapie mit Eribulin erhielt, alle Chemotherapien unter Miteinbezug eines Taxans durchgeführt. Es zeigte sich ein deutlicher und signifikanter Unterschied in der Erfolgsrate zwischen Monochemotherapien (überwiegend Paclitaxel weekly) und Kombinationschemotherapien (81,1 % vs. 29,6 %;  $p < 0,001$ ).

In der SCALP-Studie erhielten 51 von 142 der in die Intention-to-treat-Analyse miteinbezogenen Patienten (35,9 %) ein anthracyclin-haltiges, taxan-freies Chemotherapieregime. Kein Patient erhielt sowohl ein Anthracyclin als auch ein Taxan. In einer Post-hoc-Analyse zeigte sich im Studienarm eine Erfolgsrate von 16 % für das Scalpcooling bei Anthracyclin-behandelten Patienten und 59 % bei Taxan-behandelten Patienten. Aufgrund der oben beschriebenen Unterschiede zwischen den im Rahmen der beiden Studien angewandten Chemotherapieregimes ist ein direkter Vergleich mit den Daten der EvaSCALP-Studie nur schlecht möglich.

Anthracyclin-Monotherapien spielen in der modernen Chemotherapie des Mammakarzinoms eine untergeordnete Rolle. Weder in der EvaSCALP-Studie noch in der SCALP-Studie wurden Patienten mit einer Anthracyclin-Monotherapie behandelt. Für relativ niedrig dosiertes Doxorubicin ( $40 \text{ mg/m}^2$ ) als Monotherapeutikum wurde in einer Arbeit von 1982 eine Erfolgsrate einer Scalpcooling-Therapie von 79 % (22 von 28 Patienten) beschrieben<sup>72</sup>.

Hohe Zytostatika-Einzeldosen scheinen mit einer geringeren Erfolgsrate der Scalpcooling-Therapie zu korrelieren<sup>12</sup>. Dies könnte die relativ guten Erfolgsraten bei wöchentlichen Chemotherapien mit regelhaft geringeren Einzeldosen erklären. In einer Beobachtungsstudie fanden Vasconcelos et al. einen tendenziellen, jedoch nicht signifikanten Unterschied zwischen den Scalpcooling-Erfolgsraten bei einem wöchentlichen und einem dreiwöchentlichen Schema von Epirubicin und Cyclophosphamid (bei beiden Schemata folgte ein weiterer Therapieblock mit wöchentlichem Paclitaxel) (76,0 % vs. 59,0 %;  $p = 0,11$ )<sup>62</sup>. Bemerkenswert ist die hohe Erfolgsrate von 71,0 %, die in der Studie trotz eines hohen Anteils anthracyclinhaltiger Kombinationstherapien von 74,0 % (97/131) beobachtet werden konnte.

Ein Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten Leberfunktion und einer reduzierten Erfolgsrate der Scalpcooling-Therapie wird vor allem in älteren Publikationen berichtet<sup>73</sup>. In neueren

Publikationen wurden überwiegend keine Daten zur Leberfunktion dargestellt. Bei keiner der im Rahmen der EvaSCALP-Studie behandelten Patientinnen war eine eingeschränkte Leberfunktion bekannt. Je nach Abbau-Stoffwechselweg scheint eine je nach Zytostatikum unterschiedlich große Bedeutung einer Leberinsuffizienz möglich.

### **4.3. Einfluss auf Wohlbefinden**

Die Teilnehmerinnen der EvaSCALP-Studie gaben zu 85,9 % Angst vor Haarverlust an. Dies unterstreicht die in vorangegangenen Untersuchungen dargestellte Bedeutung der Chemotherapie-induzierten Alopezie für die Selbstwahrnehmung und das Wohlbefinden von Brustkrebspatientinnen.

In der Gruppe erfolgreich behandelter Patientinnen war das anhand des WHO-5-Index gemessene Wohlbefinden nach Therapieabschluss im Durchschnitt signifikant höher als in der Gruppe mit nicht erfolgreichem Scalpcooling (67,8 % ± 23,5 % vs. 51,4 % ± 18,9 %;  $p < 0,01$ ). Hiermit konnte erstmals ein signifikanter Unterschied im Wohlbefinden in Assoziation mit einer erfolgreichen Scalpcooling-Therapie gezeigt werden.

Eine Limitation der EvaSCALP-Studie besteht im Fehlen einer Kontrollgruppe, welche keine Scalpcooling-Therapie erhielt. Eine Verblindung hinsichtlich der Therapie ist kaum möglich und würde in Form der Vor- und Nachkühlzeiten einen Nachteil für die Kontrollgruppe darstellen. Bei der Einführung des Scalpcooling-Verfahrens bestand eine sehr hohe Nachfrage nach einer Studienteilnahme; jene Patientinnen, die eine Teilnahme ablehnten, gaben mehrheitlich an, die Studienfragebögen für jeden Therapiezyklus nicht auszufüllen zu wollen.

Bereits bei Therapiebeginn war ein tendenzieller, jedoch nicht signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in den WHO-5-Wohlbefindens-Indexwerten erkennbar (64,0 % ± 26,6 % vs. 52,3 % ± 51,4 %;  $p = 0,17$ ). Die erfolgreich behandelten Patientinnen gaben zu einem signifikant höheren Anteil Hoffnung an, einen Haarverlust vermeiden zu können (96,2 % vs. 73,3 %;  $p < 0,01$ ) und hatten tendenziell, jedoch nicht signifikant weniger Angst vor dem Haarverlust (76,9 % vs. 93,3 %;  $p = 0,18$ ). Möglicherweise könnte ein optimistischerer Ausblick oder ein niedrigeres Niveau an Stress oder depressiven Tendenzen einen Vorteil hinsichtlich der Effektivität der Scalpcooling-Therapie darstellen. Andersherum könnten Patienten mit positiverer Grundhaltung oder optimistischerer Einschätzung der Therapiechancen die Dichte ihrer verbliebenen Haare selbst als größer empfinden

und/oder beschreiben und so auf der beobachterabhängigen Haarverlustskala seltener einen Wert von 3 oder 4 angeben.

8 % der Patienten würden aus Furcht vor einer Chemotherapie-induzierten Alopezie potentiell eine indizierte Chemotherapie ablehnen und damit auf deren therapeutische Wirkung verzichten<sup>31</sup>. In einer Auswertung der United States National Cancer Database fanden Orucevic et al. eine Ablehnung der Chemotherapie durch 6,1 % der Brustkrebspatienten.<sup>74</sup> Das Überleben dieser Patienten war signifikant reduziert (Odds ratio für Tod 1,3). Durch eine effektive Methode zur Prävention der Chemotherapie-induzierten Alopezie könnte potentiell ein Teil dieser Patienten ihre Furcht überwinden und sich von einer effektiven Therapie überzeugen lassen. Die Daten bezogen sich auf Brustkrebs-Neudiagnosen der Jahre 2004 bis 2014; durch Fortschritte in der medikamentösen Tumortherapie könnte der Unterschied durch eine Behandlung nach aktuellen Standards heute noch größer ausfallen.

#### **4.4. Zufriedenheit und Weiterempfehlungsrate**

Der Anteil an Patientinnen, die Zufriedenheit mit der Scalpcooling-Therapie angaben und sie anderen Patienten weiterempfehlen würden, war in der Gruppe mit erfolgreicher Scalpcooling-Therapie erwartungsgemäß deutlich und signifikant höher als in der Gruppe mit nicht erfolgreicher Scalpcooling-Therapie (82,2 % vs. 11,1 %;  $p < 0,01$ ).

#### **4.5. Unerwünschte Ereignisse und Risikoprofil**

Die Inzidenz und Schwere unerwünschter Ereignisse in der EvaSCALP-Studie war gering. Nur zwei von 64 Patientinnen beendeten die Studienteilnahme aufgrund von Kopfschmerzen. Die häufigste Nebenwirkung war ein subjektives Kältegefühl bei 32,8 % der Patientinnen, dessen Schwere durchschnittlich mit 2,07 von 5 Punkten angegeben wurde und bei keiner Patientin zu einer Therapiebeendigung führte, gefolgt von Kälteschmerzen auf der Kopfhaut, Druckgefühl durch die Haube und Kopfschmerzen. Durch symptomatische Behandlung waren die Nebenwirkungen gut beherrschbar. Es wurden keine höhergradigen oder bleibenden Beschwerden in Verbindung mit der Scalpcooling-Therapie beobachtet.

Diese Daten decken sich mit den Beobachtungen der SCALP-Studie<sup>50</sup>. Hier wurden insgesamt 54 unerwünschte Ereignisse aufgezeichnet, von denen über 50 % Kopfschmerzen oder Schmerzen der

Kopfhaut darstellten. Die Inzidenz von Kopfschmerzen fiel im Therapieverlauf deutlich ab; von 26 Kopfschmerzereignissen wurden 21 während des ersten oder zweiten Behandlungszyklus beobachtet. Das häufigste unerwünschte Ereignis der EvaSCALP-Studie, ein subjektives Kältegefühl, wurde im Rahmen der auf CTCAE v4.0 basierten Dokumentation unerwünschter Ereignisse im Rahmen der SCALP-Studie nicht erfasst.

Es existieren Fallberichte von kältebedingten Hautschäden, die durch eine Scalpcooling-Therapie verursacht wurden<sup>75</sup>. Die Fallberichte beziehen sich auf im Vorfeld gefrorene Gelkappen, deren Zieltemperatur beim Aufbringen auf die Kopfhaut deutlich niedriger ist als die Zieltemperatur der kontinuierlich aktiv gekühlten Kappen des Paxman Scalp Cooling System oder vergleichbarer Systeme. Im Rahmen der EvaSCALP-Studie wurden keine Hautschäden beobachtet.

Durch die Wirkmechanismen des Scalpcooling wurde eine verringerte Wirkung der Chemotherapie auf in der behaarten Kopfhaut befindliche und durch das Scalpcooling somit geschützte Krebszellen befürchtet, aus welchen sich kutane oder subkutane Skalpmetastasen entwickeln könnten<sup>73</sup>.

Skalpmetastasen sind insgesamt als selten beschrieben. Lemieux et al. untersuchten Brustkrebspatientinnen mit und ohne Scalpcooling-Therapie begleitend zu einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie retrospektiv und fanden eine Inzidenz von Skalpmetastasen von 1,1 % bei den Patientinnen, die eine Scalpcooling-Therapie erhalten hatten, und 1,2 % bei den Patientinnen, die keine Scalpcooling-Therapie erhalten hatten<sup>76</sup>. In einer Metaanalyse von Scalpcooling-Studien bezüglich Skalpmetastasierung fanden Rugo et al. eine nochmals niedrigere Inzidenz von Skalpmetastasen von 0,61 % bei Patienten, die eine Scalpcooling-Therapie erhalten hatten, und 0,4 % bei Patienten, die keine Scalpcooling-Therapie erhalten hatten<sup>51</sup>. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,43$ ). Die Autoren schlussfolgerten, dass ein Einfluss einer Scalpcooling-Therapie auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von Skalpmetastasen sehr unwahrscheinlich sei. Bei den im Rahmen der EvaSCALP-Studie behandelten Patientinnen wurden keine Skalpmetastasen beobachtet; die Auswertung eines systematischen Follow-up zur Erkennung von Fernmetastasen war jedoch nicht Gegenstand der Studie.

Insgesamt wurde die Scalpcooling-Behandlung gut vertragen und, so lange keine Alopezie eintrat, von den Patientinnen in großer Mehrheit problemlos toleriert. Das Therapieempfinden wurde durchschnittlich auf einer Skala von 1 (sehr positiv) bis 5 (sehr negativ) mit 2,21 Punkten als moderat

positiv angegeben. Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren mild und reversibel. Die Wahrscheinlichkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit einer Scalpcooling-Therapie ist auf Basis der EvaSCALP-Daten und der untersuchten Literatur als gering anzusehen.

#### **4.6. Kosten-Nutzen-Verhältnis**

Die Kosten einer Scalpcooling-Behandlung entstehen durch den Anschaffungspreis des Kühlgerätes, durch Verbrauchsmaterialien und Wartung, durch hohe Personalkosten bei der Bedienung des Gerätes und Anleitung der Patienten, durch die infrastrukturellen und räumlichen Anforderungen, sowie durch die durch Vor- und Nachkühlzeit verlängerte Behandlungszeit. Durch die Beendigung der Scalpcooling-Therapie nach Eintritt des Haarverlustes kann der Anteil der Kosten, der durch letztlich nicht erfolgreiche Therapien entsteht, gering gehalten werden. Eine Kostenersparnis ergibt sich durch den verminderten Bedarf an Perücken und Kopfbedeckungen. Van den Hurk et al. fanden in einer Kosten-Effektivitäts-Analyse eine durchschnittliche Reduktion der Gesellschaftskosten durch eine Scalpcooling-Behandlung mit dem Paxman Scalp Cooling System von 269 Euro pro Patient<sup>77</sup>. Weiteres Optimierungspotential wurde in einer Reduktion der trotz letztlich erfolgreichem Scalpcooling unnötig erworbenen Perücken und in einer Verbesserung der Auslastung der Kühlgeräte gesehen. Eine signifikante Veränderung in Quality Adjusted Life Years konnte im Rahmen dieser Analyse nicht gefunden werden.

In Deutschland existiert im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung gegenwärtig kein Vergütungsmodell für eine Scalpcooling-Behandlung begleitend zu einer indizierten und bezahlten Chemotherapie. Für Leistungserbringer kann es finanziell attraktiv sein, eine Scalpcooling-Behandlung als Selbstzahlerleistung oder als werbewirksame Maßnahme zur Verbesserung der Patientenzufriedenheit anzubieten. Da ein Teil der Kosten für eine Perücke von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen wird, könnte eine Übernahme der Behandlungskosten für eine Scalpcooling-Therapie kosteneffektiv sein oder sich sogar kostensenkend auswirken. An vielen Zentren unterstützen auch Patientenselbsthilfegruppen die Finanzierung von Anschaffungs- und Personalkosten zur Ermöglichung einer Scalpcooling-Behandlung.

#### **4.7. Fazit**

Die Scalpcooling-Therapie mit modernen Systemen (z. B. Paxman, Dignitana) ist ein etabliertes Verfahren zur Prävention der Chemotherapie-induzierten Alopezie. Die Wirksamkeit der Therapie ist durch hochwertige Evidenz belegt. Bei erfolgreicher Anwendung kann sie zu einer Steigerung des Wohlbefindens von Brustkrebspatienten unter Chemotherapie beitragen. Neben psychoonkologischen Outcomes könnten durch eine Verbesserung der Therapieadhärenz auch klassische onkologische Outcome-Parameter wie Heilungsrate und Überleben positiv beeinflusst werden; hier ist weitere Forschung vonnöten. Für die meisten Patienten besteht eine gute Verträglichkeit mit geringfügigen und passageren Nebenwirkungen, so dass die Therapie subjektiv insgesamt als positiv empfunden wird. Die Wahrscheinlichkeit schwerwiegender Komplikationen kann als sehr gering angesehen werden. Durch in Serienproduktion auf dem Markt verfügbare, zugelassene, gut etablierte technische Lösungen ist die Einstiegsschwelle für das Angebot einer Scalpcooling-Therapie in Klinik und Praxis niedrig. Scalpcooling könnte bei routinemäßiger Anwendung potentiell zu einer Kostenersparnis im Gesundheitswesen führen; die Einführung einer Kostenübernahme durch Krankenversicherungen ist daher naheliegend.

Patienten sollten vor Beginn einer Chemotherapie über die Option einer Scalpcooling-Therapie unter Berücksichtigung ihrer individuellen Haarsituation, ihrer Prioritäten und ihrer Chance auf einen Therapieerfolg beraten werden. Mit zunehmender Einführung von Scalpcooling-Systemen ist ein breiterer Zugang zu dieser Behandlungsform zu erwarten. Potential für weitere Forschung besteht in einer weiteren Optimierung der Kühltechnik und in einer Verbesserung der Prädiktion des Therapieerfolges – sowohl hinsichtlich der Prävention einer Chemotherapie-induzierten Alopezie als auch hinsichtlich einer positiven Einflussnahme auf psychosoziales Wohlbefinden und Lebensqualität.

Die Scalpcooling-Behandlung bietet das Potential, für viele Patienten die psychische Belastung durch eine Chemotherapie zu reduzieren und ein fester Bestandteil der modernen Onkologie zu werden.

## 5. Literaturverzeichnis

---

1. Braun-Falco O. [A contribution to a study of falling out of the hair under the influence of chemotherapy]. *Dermatol Wochenschr* [Internet]. 1961 Sep 23;144:1083–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13872616>
2. Lin J, Saknite I, Valdebran M, Balu M, Lentsch G, Williams JN, et al. Feature characterization of scarring and non-scarring types of alopecia by multiphoton microscopy. *Lasers Surg Med* [Internet]. 2018 Sep 24; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lsm.23017>
3. Paus R, Haslam IS, Sharov AA, Botchkarev VA. Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;14(2):e50–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70553-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70553-3)
4. Choi M, Kim MS, Park SY, Park GH, Jo SJ, Cho KH, et al. Clinical characteristics of chemotherapy-induced alopecia in childhood. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014;70(3):499–505. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.034>
5. Kang D, Kim I-R, Choi E-K, Im YH, Park YH, Ahn JS, et al. Permanent Chemotherapy-Induced Alopecia in Patients with Breast Cancer: A 3-Year Prospective Cohort Study. *Oncologist*. 2018;23:1–7.
6. Bleiker TO, Nicolaou N, Traulsen J, Hutchinson PE. “Atrophic telogen effluvium” from cytotoxic drugs and a randomized controlled trial to investigate the possible protective effect of pretreatment with a topical vitamin D3 analogue in humans. *Br J Dermatol*. 2005;153(1):103–12.
7. Yoon JS, Choi M, Shin CY, Paik SH, Kim KH, Kwon O. Development of a Model for Chemotherapy-Induced Alopecia: Profiling of Histological Changes in Human Hair Follicles after Chemotherapy. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2016;136(3):584–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/JID.2015.358>
8. Chung S, Low S-K, Zembutsu H, Takahashi A, Kubo M, Sasa M, et al. A genome-wide association study of chemotherapy-induced alopecia in breast cancer patients. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2013;15(5):R81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025145>
9. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50)
10. Hackbarth M, Haas N, Fotopoulou C, Lichtenegger W, Sehouli J. Chemotherapy-induced dermatological toxicity: frequencies and impact on quality of life in women’s cancers. Results of a prospective study. *Support Care Cancer* [Internet]. 2008 Mar 7;16(3):267–73. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-007-0318-8>
11. Batchelor D. Hair and cancer chemotherapy: consequences and nursing care - a literature study. *Eur J Cancer Care (Engl)* [Internet]. 2001 Sep 1;10(3):147–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2354.2001.00272.x>
12. Komen M, Smorenburg C, van den Hurk C, Nortier J. Factors Influencing the Effectiveness of Scalp Cooling in the Prevention of Chemotherapy-Induced Alopecia. *Oncologist*. 2013;(18):885–91.
13. Study Comparing Weekly Versus Every 3 Week Chemotherapy in Patients With Ovarian Cancer (MITO-7) [Internet]. 2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00660842>

14. Pignata S. A randomized multicenter phase III study comparing weekly versus every 3 weeks carboplatin (C) plus paclitaxel (P) in patients with advanced ovarian cancer (AOC): Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-7—European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT-ov-10) and Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) trial. [Internet]. ASCO Annual Meeting. 2013 [cited 2018 Nov 27]. Available from: <https://meetinglibrary.asco.org/record/80839/slide>
15. du Bois A, Lück H-J, Meier W, Adams H-P, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2003 Sep 3;95(17):1320–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12953086>
16. Du Bois A, Weber B, Rochon J, Meier W, Goupil A, Olbricht S, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: A prospectively randomized Gynecologic Cancer Intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study G. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1127–35.
17. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, Kimmig R, du Bois A, Wagner U, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: A gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(15):1036–45.
18. Du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, Müller HH, Harter P, Kristensen G, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4162–9.
19. Sehouli J, Fotopoulou C, Erol E, Richter R, Reuss A, Mahner S, et al. Alopecia as surrogate marker for chemotherapy response in patients with primary epithelial ovarian cancer: A metaanalysis of four prospective randomised phase III trials with 5114 patients. *Eur J Cancer* [Internet]. 2015 May 1;51(7):825–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804915000398>
20. Lasheen S, Shohdy KS, Kassem L, Abdel-Rahman O. Fatigue, alopecia and stomatitis among patients with breast cancer receiving cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2017 Sep 2;17(9):851–6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737140.2017.1355242>
21. Münstedt K, Manthey N, Sachsse S, Vahrson H. Changes in self-concept and body image during alopecia induced cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* [Internet]. 1997 Mar;5(2):139–43. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01262572>
22. Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin C, Fox RM, et al. On the receiving end-patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1983;19(2):203–8.
23. Carelle N, Piotto E, Bellanger A, Germanaud J, Thuillier A, Khayat D. Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer* [Internet]. 2002 Jul 1;95(1):155–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.10630>
24. Lemieux J, Maunsell E, Provencher L. Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: a literature review. *Psychooncology* [Internet]. 2008 Apr;17(4):317–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721909>
25. Rosman S. Cancer and stigma: experience of patients with chemotherapy-induced alopecia. *Patient Educ Couns* [Internet]. 2004 Mar;52(3):333–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998604>

26. Richer M-C, Ezer H. Living in it, living with it, and moving on: dimensions of meaning during chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* [Internet]. 2002 Jan 1;29(1):113–9. Available from: <http://onf.ons.org/onf/29/1/living-it-living-it-and-moving-dimensions-meaning-during-chemotherapy>
27. Williams J, Wood C, Cunningham-Warburton P. A narrative study of chemotherapy-induced alopecia. *Oncol Nurs Forum* [Internet]. 1999 Oct;26(9):1463–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11064878>
28. Cho J, Choi E, Kim I, Im Y, Park Y, Lee S, et al. Development and validation of Chemotherapy-induced Alopecia Distress Scale (CADS) for breast cancer patients. *Ann Oncol* [Internet]. 2014 Feb 1;25(2):346–51. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdt476>
29. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1993 Mar 3;85(5):365–76. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/85.5.365>
30. Choi EK, Kim I-R, Chang O, Kang D, Nam S-J, Lee JE, et al. Impact of chemotherapy-induced alopecia distress on body image, psychosocial well-being, and depression in breast cancer patients. *Psychooncology* [Internet]. 2014 Oct;23(10):1103–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24664939>
31. Trüeb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Curr Opin Support Palliat Care* [Internet]. 2010 Dec;4(4):281–4. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=01263393-201012000-00012>
32. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(23):3726–34.
33. FDA. New Drug Application: 020007 (Zofran - Ondansetron Hydrochloride) [Internet]. 1991. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020007>
34. Smyth J. Development of Ondansetron. *Oncology*. 1992;(49):319–20.
35. Wang T, Wang WH, Klein-Robbenhaar G, Giebisch G. The effects of the potassium channel opener minoxidil on renal electrolytes transport in the loop of henle. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2003 Feb 1;304(2):833–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7791111>
36. De Villez RL. Topical Minoxidil Therapy in Hereditary Androgenetic Alopecia. *Arch Dermatol* [Internet]. 1985 Feb 1;121(2):197. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1985.01660020055017>
37. FDA. New Drug Application: 019501 (Rogaine - Minoxidil) [Internet]. 1988. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=019501>
38. Rodriguez R, Machiavelli M, Leone B, Romero A, Cuevas MA, Langhi M, et al. Minoxidil (Mx) as a prophylaxis of doxorubicin – induced alopecia. *Ann Oncol* [Internet]. 1994 Oct

- 1;5(8):769–70. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article/301883/Minoxidil>
39. Duvic M, Lemak NA, Valero V, Hymes SR, Farmer KL, Hortobagyi GN, et al. A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(1):74–8.
  40. Freites-Martinez A, Shapiro J, Chan D, Fornier M, Modi S, Gajria D, et al. Endocrine Therapy-Induced Alopecia in Patients With Breast Cancer. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2018 Jun 1;154(6):670. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2018.0454>
  41. Shepherd JT, Rusch NJ, Vanhoutte PM. Effect of cold on the blood vessel wall. *Gen Pharmacol*. 1983;14(1):61–4.
  42. Rieder CL, Cole RW. Cold-shock and the Mammalian cell cycle. *Cell Cycle*. 2002;1(3):169–75.
  43. Sato J, Mori M, Nihei S, Kumagai M, Takeuchi S, Kashiwaba M, et al. The effectiveness of regional cooling for paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *J Pharm Heal care Sci* [Internet]. 2016;2:33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27891244>
  44. Griffiths C, Kwon N, Beaumont JL, Paice JA. Cold therapy to prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer* [Internet]. 2018 Oct 21;26(10):3461–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-018-4199-9>
  45. Luce J, Raffetto T, Crisp I, Grief G. Prevention of alopecia by scalp cooling of patients receiving adriamycin. *Cancer Chem Rep*. 1973;57:108.
  46. Giaccone G, Di Giulio F, Morandini MP, Calciati A. Scalp hypothermia in the prevention of doxorubicin-induced hair loss. *Cancer Nurs* [Internet]. 1988 Jun;11(3):170–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3401852>
  47. Satterwhite B, Zimm S. The use of scalp hypothermia in the prevention of doxorubicin-induced hair loss. *Cancer* [Internet]. 1984 Jul 1;54(1):34–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6372986>
  48. Alley E, Green R, Schuchter L. Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2002 Mar;14(2):212–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11880713>
  49. Rugo HS, Klein P, Melin SA, Hurvitz SA, Melisko ME, Moore A, et al. Association Between Use of a Scalp Cooling Device and Alopecia After Chemotherapy for Breast Cancer. *JAMA* [Internet]. 2017 Feb 14;317(6):606–14. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.21038>
  50. Nangia J, Wang T, Osborne C, Niravath P, Otte K, Papish S, et al. Effect of a scalp cooling device on alopecia in women undergoing chemotherapy for breast cancer: The SCALP randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(6):596–605.
  51. Rugo HS, Melin SA, Voigt J. Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2017 Jun;163(2):199–205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275922>
  52. FDA. De Novo Classification Request for Dignicap Scalp Cooling System. 2015; Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/DEN150010.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN150010.pdf)
  53. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Mammakarzinome - Empfehlungen der AGO Kommission Mamma [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ago-online.de/de/infothek-fuer->

aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/

54. van den Hurk CJ, Peerbooms M, van de Poll-Franse L V., Nortier JW, Coebergh JWW, Breed WP. Scalp cooling for hair preservation and associated characteristics in 1411 chemotherapy patients - Results of the Dutch Scalp Cooling Registry. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2012 Apr 6;51(4):497–504. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0284186X.2012.658966>
55. World Health Organization. Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. 1979.
56. Gregory RP, Cooke T, Middleton J, Buchanan RB, Williams CJ. Prevention of doxorubicin-induced alopecia by scalp hypothermia: relation to degree of cooling. *Br Med J (Clin Res Ed)* [Internet]. 1982 Jun 5;284(6330):1674. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6805650>
57. Bülow J, Friberg L, Gaardsting O, Hansen M. Frontal subcutaneous blood flow, and epi- and subcutaneous temperatures during scalp cooling in normal man. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 1985 Oct;45(6):505–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4070952>
58. Janssen FEM, Leeuwen GMJ Van, Steenhoven AA Van. Modelling of temperature and perfusion during scalp cooling. *Phys Med Biol* [Internet]. 2005 Sep 7;50(17):4065–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16177530>
59. Dean JC, Salmon SE, Griffith KS. Prevention of Doxorubicin-Induced Hair Loss with Scalp Hypothermia. *N Engl J Med* [Internet]. 1979 Dec 27;301(26):1427–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197912273012605>
60. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 [Internet]. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40)
61. Kurbacher CM, Herz S, Kurbacher AT, Kolberg G, Kettelhoit N, Kurbacher JA. Sensor-controlled scalp cooling for chemotherapy-induced alopecia: Safety and effectiveness in primary breast cancer patients exposed to anthracyclines and/or taxanes in the neoadjuvant or adjuvant setting. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 May 20;36(15\_suppl):e22196–e22196. Available from: [http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.e22196](http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e22196)
62. Vasconcelos I, Wiesske A, Schoenegg W. Scalp cooling successfully prevents alopecia in breast cancer patients undergoing anthracycline/taxane-based chemotherapy. *Breast* [Internet]. 2018;40:1–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.04.012>
63. World Health Organization. Verfassung der Weltgesundheitsorganisation (deutsche Übersetzung). 1946;
64. FDA. Indications for Use: Paxman Scalp Cooler [Internet]. 2017. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf16/K163484.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/K163484.pdf)
65. FDA. Indications for Use: Paxman Scalp Cooler [Internet]. 2018. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf17/K173032.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/K173032.pdf)
66. Komen MMC, Breed WPM, Smorenburg CH, Ploeg T van der, Goey SH, Hoeven JJM van der, et al. Results of 20- versus 45-min post-infusion scalp cooling time in the prevention of docetaxel-induced alopecia. *Support Care Cancer* [Internet]. 24(6):2735–41. Available from: <https://link-springer-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/article/10.1007/s00520-016-3084-7>
67. Friedrichs K, Carstensen MH. Successful reduction of alopecia induced by anthracycline and

- taxane containing adjuvant chemotherapy in breast cancer - clinical evaluation of sensor-controlled scalp cooling. Springerplus [Internet]. 2014;3:500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25279292>
68. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Arch Psychol.* 1932;140:1–55.
  69. WHO. Wellbeing Measures in Primary Health Care / The DepCare Project. Report on a WHO Meeting. [Internet]. 1998. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0016/130750/E60246.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0016/130750/E60246.pdf)
  70. Topp CW, Østergaard SD, Søndergaard S, Bech P. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2015;84(3):167–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25831962>
  71. Rugo HS, Voigt J. Scalp Hypothermia for Preventing Alopecia During Chemotherapy. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2018 Feb 1;18(1):19–28. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526820916305432>
  72. Hunt J, Anderson J, Smith I. Scalp hypothermia to prevent Adriamycin-induced hair loss. *Cancer Nurs.* 1982;5(1):25–32.
  73. Grevelman EG, Breed WPM. Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. *Ann Oncol* [Internet]. 2005 Mar 1;16(3):352–8. Available from: <http://academic.oup.com/annonc/article/16/3/352/159991/Prevention-of-chemotherapy-induced-hair-loss-by>
  74. Orucevic A, Heidel R, Bell J. Abstract P6-08-19: Outcomes of patients with invasive breast cancer (IBC) refusing standard cancer treatments: 10-year analysis of the National cancer data base (NCDB). *Cancer Res* [Internet]. 2018 Feb 15;78(4 Supplement):P6-08-19-P6-08-19. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1538-7445.SABCS17-P6-08-19>
  75. Belum VR, de Barros Silva G, Laloni MT, Ciccolini K, Goldfarb SB, Norton L, et al. Cold thermal injury from cold caps used for the prevention of chemotherapy-induced alopecia. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2016;157(2):395–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27146710>
  76. Lemieux J, Amireault C, Provencher L, Maunsell E. Incidence of scalp metastases in breast cancer: a retrospective cohort study in women who were offered scalp cooling. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2009 Dec 25;118(3):547–52. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-009-0342-0>
  77. van den Hurk CJ, van den Akker-van Marle ME, Breed WP, van de Poll-Franse L V., Nortier JW, Coebergh JW. Cost-effectiveness analysis of scalp cooling to reduce chemotherapy-induced alopecia. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2014 Jan 23;53(1):80–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0284186X.2013.794955>

## 6. Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 1: Die Paxman Cold Cap.....	18
Abbildung 2: Neoprenüberzug der Paxman Cold Cap .....	18
Abbildung 3: Das Paxman Orbis II-System .....	18
Abbildung 4: Technische Schemazeichnung zum Paxman Scalp Cooling System (aus Patentschrift)..	18
Abbildung 5: Visuelle Skala zum Fragebogen-Item "Empfinden der Scalpcooling-Therapie" .....	24
Abbildung 6: Chemotherapiezyklen vor Abbruch wegen Haarverlustes .....	29
Abbildung 7: Nicht erfolgreiche Scalpcooling-Behandlung – Patientin vor (links) und nach (rechts) 1 Zyklus Epirubicin/Cyclophosphamid .....	29
Abbildung 8: Erfolgreiche Scalpcooling-Behandlung – Patientin nach 12 Zyklen Paclitaxel weekly ....	30
Abbildung 9: Diagramm WHO-5-Wohlbefindens-Index .....	33

*Abb. 1, 2, 3, 4: Mit freundlicher Genehmigung von Paxman Coolers Ltd.*

*Abb. 7, 8: Mit freundlicher Genehmigung unserer Studienpatientinnen*

## 7. Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1: Nachkühlzeit in Abhängigkeit von verabreichten Chemotherapeutika (nach technischer Betriebsvorgabe von Paxman Coolers Ltd. zum Stand 2015) .....	19
Tabelle 2: Visuelle Skala zur Beurteilung der Haardichte und des Haarverlustes .....	21
Tabelle 3: WHO-5-Wohlbefindens-Index (1998) <sup>69</sup> .....	23
Tabelle 4: Chemotherapieregimes.....	28
Tabelle 5: Erfolgsraten Scalpcooling (nach Chemotherapieregime).....	31
Tabelle 6: Erfolgsraten Scalpcooling (im Vergleich von Mono- und Kombinationschemotherapien)..	31
Tabelle 7: Ergebnisse WHO-5-Wohlbefindens-Index.....	32
Tabelle 8: Unerwünschte Ereignisse .....	35
Tabelle 9: Angst vor Haarverlust.....	35
Tabelle 10: Hoffnung auf Haarerhalt (vor Therapiebeginn) .....	36
Tabelle 11: Zufriedenheit und Weiterempfehlung .....	36

## 8. Abkürzungsverzeichnis

5-HT <sub>3</sub>	5-Hydroxytryptamin-Rezeptorfamilie 3
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area Under the Curve
CADS	Chemotherapy-induced Alopecia Distress Scale
CDK	Cycline Dependent Kinase
CIA	Chemotherapie-induzierte Alopecie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d1,d8/21	an Tag 1 und 8 eines 21-Tages-Zyklus
EIA	Endocrine therapy Induced Alopecia
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDA	(United States) Federal Drug Administration
FEC	Fluorouracil-Epirubicin-Cyclophosphamid
q1w	wöchentlich
q2w	alle 2 Wochen
q3w	alle 3 Wochen
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
TAC	Taxotere-Adriamycin-Cyclophosphamid (Docetaxel-Doxorubicin-Cyclophosphamid)
WHO	World Health Organization

## 9. Danksagung

---

Ein großer Dank gebührt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Nadia Harbeck, welche mich klinisch wie wissenschaftlich während meiner gesamten Tätigkeit kontinuierlich gefördert und unterstützt hat und die EvaSCALP-Studie ermöglicht und befördert hat. Ganz besonders möchte ich auch meinem Betreuer, Herrn Dr. Franz-Ferdinand Bitto danken, der die treibende Kraft hinter EvaSCALP ist und mir den Einstieg in dieses spannende Projekt erst ermöglicht hat.

Ich danke insbesondere Herrn Richard Paxman für die Bereitstellung der Scalpcooling-Systeme, für seine Hilfsbereitschaft bei technischen Fragen und für das zur Verfügung gestellte Bildmaterial.

Ebenso danke ich allen Kolleginnen und Kollegen aus der Frauenklinik, die mich unterstützt und motiviert haben und ohne die es diese Dissertation nicht geben könnte. Insbesondere möchte ich den Kollegen der Onkologischen Tagesklinik für Ihre Arbeit bei Einschluss, Aufklärung und Betreuung der Studienpatientinnen und mit den zahllosen Fragebögen danken. Für Korrekturen und Ergänzungshinweise zur Dissertationsschrift danke ich Frau Dr. Rachel Würstlein und Herrn Dr. Tom Degenhardt.

Auch bei den Patientinnen der EvaSCALP-Studie möchte ich mich für ihre Teilnahme herzlich bedanken.

Schlussendlich danke ich meiner Familie, meinen Eltern Udo Koch und Angelika Kollmann-Koch, sowie meiner Schwester Lilian Koch, für ihre liebevolle Unterstützung.

München, 05.05.2019



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



## Eidesstattliche Versicherung

# Koch, Julian Gregor

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Prävention der Chemotherapie-assoziierten Alopezie beim Mammakarzinom durch Scalpcooling und deren Einfluss auf Wohlbefinden und Lebensqualität**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**München, 31.07.2019**

Ort, Datum

**Julian Gregor Koch**

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand