

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV – Hämatologie und Onkologie  
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. Carsten Müller-Tidow)

und

dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik  
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Johannes Haerting)

## **Systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse zur Prävention und Therapie der medikamentösen Tumortherapie-induzierten Hauttoxizitäten Rash, Alopezie und Pruritus**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Jonathan Kühn

geboren am 15.08.1991 in Lutherstadt Wittenberg

Betreuerin/Betreuer: Prof. Dr. med. Karin Jordan  
PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt

Gutachterin/Gutachter: Prof. Dr. med. Karin Jordan  
Prof. Dr. med. Johannes Wohlrab  
Prof. Dr. med. Ralf Gutzmer (Hannover)

12.07.2016

20.01.2017

## Referat

Hauttoxizitäten sind häufige Nebenwirkungen von medikamentöser – insbesondere gezielter – Tumortherapie. Die kutanen Nebenwirkungen werden als traumatische Erlebnisse für den Patienten empfunden, die zu Stigmatisierung, sozialer Ausgrenzung und Lebensqualitätsverlust mit Compliance-Problemen führen können. Die vorliegende Dissertationsschrift ist im Rahmen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ entstanden und gibt eine systematische Übersicht mit Metaanalyse der Ergebnisse von Studien der höchsten verfügbaren Evidenz zu den Themen Prävention und Therapie der medikamentösen Tumortherapie-induzierten Hauttoxizitäten akneiformes Exanthem („Rash“), Alopezie und Pruritus. Mittels einer systematischen Literaturrecherche in drei verschiedenen elektronischen Datenbanken sowie einer ausführlichen Handsuche wurde versucht, möglichst alle deutsch- und englischsprachigen publizierten Studien auf hohem Evidenz-Niveau zu diesen Themen zu identifizieren. Insgesamt wurden 18 Studien in die Auswertung inkludiert, darunter zwei systematische Reviews, 15 randomisiert-kontrollierte Arbeiten und eine Fall-Kontroll-Studie. Unter den 10 Referenzen zur Prävention des Anti-EGFR-Therapie-induzierten akneiformen Exanthems zeigte sowohl der Einsatz von Tetrazyklinen als auch Niacinamid-Creme Schweregradreduktionen, ebenso wie eine präventive Kombinationsbehandlung verschiedener Substanzen im Vergleich zu einer reaktiven Therapie (OR: 0,21; 95 % KI: 0,11-0,39). Jedoch konnte keine untersuchte Maßnahme das generelle Auftreten von Rash unterbinden. Unter Berücksichtigung der sieben eingeschlossenen Studien zur Prävention einer höhergradigen Chemotherapie-induzierten Alopezie kann lediglich der Einsatz einer Kopfhautkühlung unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse erwogen werden (OR: 0,11; 95 % KI: 0,07-0,17). Eine ausführliche Aufklärung und Vorbereitung des Patienten vor einer zu erwartenden Chemotherapie-induzierten Alopezie sollte daher gerade in Anbetracht der wenigen effektiven Mittel gegen diese erfolgen. Therapeutisch konnte insgesamt nur die Off-Label-Behandlung mit Aprepitant gegen einen (auch ansonsten therapierefraktären) EGFR-induzierten Pruritus einen Wirksamkeitsnachweis erbringen (mittlere VAS-Score-Reduktion um 5,7 Punkte; 95 % KI: 4,76-6,64). Die allgemein schwache Evidenz zu den untersuchten Themen sollte in Zukunft durch weitere, methodisch gut durchgeführte Studien ergänzt werden, um Patienten mit besagten Hauterscheinungen adäquat unterstützen zu können und einem potentiellen Therapieabbruch entgegen zu wirken.

Kühn, Jonathan: Systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse zur Prävention und Therapie der medikamentösen Tumortherapie-induzierten Hauttoxizitäten Rash, Alopezie und Pruritus Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 144 Seiten, 2016

# Inhaltsverzeichnis

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	III
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Akneiformes Exanthem .....	1
1.2 Alopezie .....	4
1.3 Pruritus .....	7
<b>2 Zielstellung</b> .....	<b>9</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>10</b>
3.1 Einschlusskriterien .....	11
3.2 Ausschlusskriterien .....	13
3.3 Literaturrecherche .....	13
3.3.1 Elektronische Literaturrecherche .....	13
3.3.2 Suche nach weiteren publizierten Studien .....	14
3.3.3 Identifizierung und Selektion relevanter Studien .....	14
3.4 Informationsbewertung .....	15
3.4.1 Datenextraktion und Studienanalyse .....	15
3.5 Informationsanalyse und Informationssynthese .....	15
3.5.1 Metaanalyse .....	15
3.5.2 Untersuchung auf mögliche Verzerrungen .....	17
3.5.3 Untersuchung der statistischen Heterogenität .....	18
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>20</b>
4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche .....	20
4.1.1 Eingeschlossene Studien .....	20
4.1.2 Ausgeschlossene Studien .....	22
4.2 Ergebnisdarstellung .....	24
4.2.1 Prophylaxe des EGFR-I-induzierten Rashs .....	24
4.2.2 Therapie des EGFR-I-induzierten Rashs .....	38
4.2.3 Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Alopezie .....	39
4.2.4 Behandlung des Anti-EGFR-Therapie-induzierten Pruritus .....	50

## Inhaltsverzeichnis

<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	52
5.1	Diskussion der Methodik .....	52
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	53
5.2.1	EGFRI-induziertes akneiformes Exanthem .....	54
5.2.2	Chemotherapie-induzierte Alopezie .....	59
5.2.3	EGFRI-induzierter Pruritus.....	62
5.3	Schlussfolgerung und Ausblick.....	63
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	65
	Literaturverzeichnis .....	67
	Thesen.....	73
	<b>Anlagen</b> .....	75
Anlage 1	Suchstrategien .....	75
Anlage 2	Evidenzbewertung nach Oxford .....	79
Anlage 3	Evidenzbewertung nach SIGN .....	81
Anlage 4	Evidenztabellen zur Prävention /Therapie des medikamentösen Tumorthherapie-induzierten akneiformen Exanthems .....	82
Anlage 5	Evidenztabellen zur Prävention /Therapie der medikamentösen Tumorthherapie-induzierten Alopezie.....	117
Anlage 6	Evidenztabelle zur Therapie des medikamentösen Tumorthherapie-induzierten Pruritus .....	139
	Selbstständigkeitserklärung	
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
	Tabellarischer Lebenslauf	
	Danksagung	

## Abkürzungsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AB	Antibiotika
a. d.	an der
ADL	Activities of Daily Living
AE	Adverse Event
AMSTAR	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BSI-18	Brief Symptom Inventory
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CEBM	Centre for Evidence-Based Medicine
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CIA	Chemotherapie-induzierte Alopezie
CI	Confidence Interval
CL	Confidence Level
CRC	Colorectal Cancer
CTX	Chemotherapie
CYP3A4	Cytochrom P <sub>450</sub> 3A4
d	day (Tag)
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DLQI	Dermatology Life Quality Index
Dr. med.	<i>doctor medicinae</i> (Doktor der Medizin)
Dr. rer. nat	<i>doctor rerum naturalium</i> (Doktor der Naturwissenschaften)
e. g.	<i>exempli gratia</i> (zum Beispiel)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EGFRI	Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor
engl.	englisch
et al.	<i>et alii</i> (und andere)

## Abkürzungsverzeichnis

etc.	<i>et cetera</i> (und so weiter)
f	female (weiblich)
FOLFIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan
ggf.	gegebenenfalls
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GSI	Global Severity Index
HAAIR	Help with Adjustment to Alopecia by Image Recovery
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
IHQ	Importance of Hair Questionnaire
ITT	Intention-to-treat-Analyse
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
m	male (männlich)
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MD	Mean Difference
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
ml	Milliliter
mRNA	messenger RNA
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
N	Fallzahl
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
NF-AT	Nuclear factor of activated T-cells (nukleärer Faktor aktivierter T-Zellen)
NRS	Numerische Ratingskala
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
ns	nicht signifikant
KOF	Körperoberfläche

## Abkürzungsverzeichnis

KRK	Kolorektales Karzinom
OR	Odds Ratio
PABA	p-Aminobenzoic acid (p-Aminobenzoessäure)
Pmab	Panitumumab
POD	Progression of Disease
PPA	Per-Protocol-Analyse
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
Prof.	Professor
pts.	Patients (Patienten)
QoL	Quality of Life
RAR	Retinoic acid Receptor (Rezeptor der Retinsäure)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisiert-kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
s.o.	siehe oben
sog.	sogenannt
SPF	Sun protection factor (Sonnenschutzfaktor)
SR	Systematic Review
TLR	Toll-like Receptor
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
u. a.	unter anderem
UVA	ultraviolette Strahlung mit Wellenlängen zwischen 315 – 380 nm
UVB	ultraviolette Strahlung mit Wellenlängen zwischen 280 – 315 nm
V.	Version
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vgl.	vergleiche
vs.	<i>versus</i> (gegen)
w	weiblich
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

## 1 Einleitung

Unter medikamentöser Tumorthherapie kommt es gehäuft zu unerwünschten kutanen Nebenwirkungen. Diese verändern nicht nur das eigene Körperbild und entstellen den Patienten sichtbar für das soziale Umfeld, sondern stigmatisieren ihn zusätzlich als Krebspatienten [1]. Durch die Hauttoxizitäten und deren Folgen werden die Patienten zudem oftmals in erheblichem Maße in ihrer Lebensqualität eingeschränkt, was während der Therapie zu Compliance-Verminderung mit Behandlungsunterbrechung bzw. -abbruch führen kann [2].

Um dies zu verhindern und dem Patienten die ohnehin belastende Therapie zu erleichtern, sind wirksame und nebenwirkungsarme supportive Maßnahmen gegen auftretenden Hauttoxizitäten unabdingbar. Aus diesem Grund erfolgte die Aufnahme des Themenkomplexes Hauttoxizitäten in die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie als Initiative der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. zur Bearbeitung und Erstellung von Handlungsempfehlungen auf der Grundlage höchstmöglicher verfügbarer Evidenz [3]. Dabei stellt die S3-Leitlinie die höchste Stufe der Empfehlung aufgrund der hohen methodischen Qualität dar, die durch die Auswahl geeigneter wissenschaftlicher Belege aus einer im Vorfeld durchgeführten systematischen Literaturrecherche und anschließender Bewertung dieser gewährleistet wird (vgl. hierzu [4]). Die Koordination der Leitlinienarbeit erfolgte im Zeitraum von Januar 2013 bis Mai 2016 durch Frau Prof. Dr. med. Karin Jordan und Frau Dr. med. Franziska Jahn am Universitätsklinikum in Halle a. d. Saale in der Klinik für Innere Medizin IV [3]. Die vorliegende Arbeit ist im Rahmen der S3-Leitlinie entstanden und beinhaltet eine systematische Übersicht mit Metaanalyse bisher veröffentlichter Studien höchstmöglicher Evidenz zu den Themen Prävention und Behandlung des medikamentösen Tumorthherapie-induzierten akneiformen Exanthems, Haarausfalls und Pruritus.

### 1.1 Akneiformes Exanthem

Ein durch medikamentöse Tumorthherapie entstandenes akneiformes Exanthem (zu engl. „Rash“) bezeichnet eine häufige, wirkstoffspezifische, kutane Nebenwirkung unter der Behandlung mit Substanzen, die gezielt gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) gerichtet sind [1, 2, 5]. Dieser Transmembranrezeptor ist über Signaltransduktion u.a. an der Zellproliferation, -differenzierung und -motilität, Angiogenese und dem Zellüberleben beteiligt, kann jedoch bei Dysregulation bzw. Überaktivität auch zur Onkogenese verschiedener

Tumoren (z.B. Plattenepithelkarzinome des Kopfes und Halses, KRK, NSCLC) beitragen [2, 6, 7]. Die „targeted therapy“ ist über die Bindung an die extrazelluläre (via monoklonaler Antikörper) oder die intrazelluläre Domäne (mittels Tyrosinkinase-Inhibitoren, kurz TKI) des EGFR gezielt auf die Signalblockade ausgerichtet und unterbindet somit teilweise die Proliferation und Differenzierung sowie Metastasierung und Angiogenese des Tumors [6]. Doch auch in Nicht-Tumor-Geweben wie bspw. der Epidermis der Haut wird der Rezeptor inhibiert, wodurch kutane Nebenwirkungen wie das akneiforme Exanthem entstehen können. Die EGFR-Blockade führt hier zur veränderten Proliferation und Differenzierung der Keratinozyten, Schädigung der Talgdrüsen und einer gestörten Entwicklung der Haarfollikel mit konsekutiver Follikulitis und Infiltration neutrophiler Granulozyten [5, 8]. Da der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor vor allem in talgreichen Epithelien vermehrt exprimiert wird, manifestiert sich ein Rash primär in den seborrhoischen Arealen des Körpers, insbesondere im Bereich des Dekolletés und des Nackens, an unbehaarter Kopfhaut und im Gesicht unter Aussparung der perioralen Region [5, 9]. Der Hautausschlag entsteht innerhalb der ersten Wochen nach Therapiebeginn. Er präsentiert sich meist als follikuläres, erythematöses und initial steriles papulopustulöses Exanthem mit teilweise sehr stark juckendem oder brennendem Charakter, jedoch ohne die aknetypischen Komedonen [2, 8, 10]. Interessanterweise scheint die Ausprägung der Hautveränderungen positiv mit der Anti-Tumor-Aktivität zu korrelieren, obgleich die Diskussion hier nach wie vor sehr kontrovers geführt wird [2, 7, 11].

Insgesamt entwickeln bis zu 90 % aller Patienten unter Anti-EGFR-Therapie ein akneiformes Exanthem [7, 12]. Dabei variiert die Inzidenz abhängig von der eingesetzten Substanz. Einen Überblick über ausgewählte Therapeutika und die jeweilige Rash-Häufigkeit gibt *Tabelle 1*. Allgemein sind unter der Therapie mit monoklonalen Antikörpern häufiger Exantheme im Vergleich zur Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren zu verzeichnen [13]. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass sich der durch monoklonale Antikörper verursachte Rash in seiner Ausprägung als schwerer und großflächiger präsentiert [1, 14].

**Tabelle 1: Inzidenz des akneiformen Exanthems unter ausgewählten EGFR-Therapeutika**

EGFR-Inhibitor	Rash aller Schweregrade	Rash Grad 3-4	Quelle
Cetuximab	89 %	12 %	[15]
Panitumumab	57 %	7 %	[16]
Erlotinib	75 %	9 %	[17]
Lapatinib	28-44 %	1-2 %	[18]
Gefitinib	47 %	2 %	[19]
Vandetanib	46,1 %	3,5 %	[20]

Um eine allgemeine Schweregradbeurteilung der Hautveränderungen vornehmen zu können, kann das Grading-System der National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) eingesetzt werden [21]. Verschiedene iatrogen verursachte Nebenwirkungen, wie auch der Rash, werden hier beschrieben und anhand ihrer Ausprägung bewertet (*Tabelle 2* und *Tabelle 3*) [21]. In den letzten Jahren erfolgte eine Überarbeitung der Klassifikation, unter anderem auch für das akneiforme Exanthem. Die ältere Version 3.0 bewertete einen Hautbefall von 50 % oder mehr als einen Rash Grad 3, während in der aktuellen Version 4.03 bereits ein Hautbefall von mehr als 30 % für diesen Bewertungsgrad ausreicht [21, 22].

**Tabelle 2: Definition des Rashs nach NCI-CTCAE V. 4.03 [21]**

Akneiformer Rash	Makulo-papulärer Rash
Charakterisiert durch Papeln und Pusteln; typisches Auftreten im Gesicht, auf der Kopfhaut, im oberen Abschnitt von Brust und Rücken	Charakterisiert durch Makeln und Papeln; häufiges Auftreten am oberen Brustkorb; zentripetales Ausbreitungsmuster und mit Pruritus assoziiert

Tabelle 3: Grading des akneiformen Exanthems nach NCI-CTCAE V. 4.03 [21]

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
<b>Milde Ausprägung</b>	<b>Moderate Ausprägung</b>	<b>Schwere Ausprägung</b>	<b>Lebens - bedrohliche Ausprägung</b>	<b>Tod</b>
Papeln und/oder Pusteln,  < 10 % KOF,  mit oder ohne Pruritus oder Schmerz - Empfindlichkeit	Papeln und/oder Pusteln,  10-30 % KOF,  mit oder ohne Pruritus oder Schmerz - Empfindlichkeit, assoziiert mit psychosozialen Auswirkungen,  limitierte instrumentale ADL	Papeln und/oder Pusteln,  > 30 % KOF,  mit oder ohne Pruritus oder Schmerz - Empfindlichkeit, assoziiert mit lokaler Superinfektion, Indikation für orale AB  limitierte Selbstpflege-ADL	Papeln und/oder Pusteln,  jeder % KOF,  mit oder ohne Pruritus oder Schmerz - Empfindlichkeit, assoziiert mit extensiver Superinfektion, Indikation für AB i.v.  lebensbedrohlich	Tod

AB Antibiotika

ADL Aktivitäten des täglichen Lebens

KOF Körperoberfläche

## 1.2 Alopezie

Die Chemotherapie-induzierte Alopezie (CIA) kann durch viele verschiedene antitumoröse Substanzen verursacht werden und gehört zu den am meist gefürchtetsten Nebenwirkungen einer Chemotherapie [23]. Eine Vielzahl der Patienten assoziiert allgemein mit einer Krebsbehandlung den Haarverlust und die damit einhergehende psychosoziale Belastung. Die Entwicklung einer CIA stellt dabei für den Patienten eine traumatische Erfahrung dar, die ihn täglich mit der Diagnose Krebs konfrontiert [24, 25]. Dabei wird die Ernsthaftigkeit der zugrundeliegenden Erkrankung dem Betroffenen durch den Haarausfall bewusstgemacht, stigmatisiert ihn in seinem sozialen Umfeld als „sichtbaren Krebspatienten“ und kann zu Identitätsverlusten aufgrund des veränderten Körperbildes führen („Das ist nicht mein Spiegelbild, das ist ein Krebspatient.“) [24, 26]. Soziale Isolation kann mitunter die Folge sein [1]. Für den Haarausfall ist eine direkte Schädigung der sich schnell teilenden Haarfollikelzellen durch die tumortherapeutischen Agentien ursächlich [27]. Es handelt sich um einen diffusen Haarverlust, ausgelöst durch den plötzlichen Mitosearrest der Zellen; der Ausfall kann sich dabei – abhängig von den eingesetzten Chemotherapeutika – sowohl als anagenes (z.B. durch MTX, 5-

FU) als auch als telogenes (z.B. durch Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid) Effluvium präsentieren (Tabelle 4 und [25, 27, 28]).

**Tabelle 4: Klinisches Bild des Haarverlustes**

Anagenes Effluvium	Telogenes Effluvium
Haarausfall innerhalb weniger Tage oder Wochen	Haarausfall bis zu mehreren Monaten latent
für gewöhnlich umfangreicher Haarverlust, bis zu 90 % der Kopfhare betroffen	für gewöhnlich subklinischer Haarverlust, selten > 50 % der Kopfhare betroffen

Die Gesamtinzidenz der Chemotherapie-induzierten Alopezie wird auf etwa 65 % geschätzt; die Häufigkeit variiert dabei abhängig von der applizierten Substanz zwischen 10-50 % bei Antimetaboliten (z.B. 5-FU), > 60 % bei Alkylantien (z.B. Cyclophosphamid), 60-100 % bei Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Doxorubicin) und > 80 % bei Anti-Mikrotubuli-Agentien (z.B. Paclitaxel) [27]. Zusätzlich entwickeln sich unter Kombinationstherapien in der Regel häufiger schwere Alopezien, verglichen mit der Monotherapie [27]. Eine Übersicht über die verschiedenen Chemotherapeutika, die eine Alopezie verursachen können, gibt Tabelle 5 [27].

**Tabelle 5: Häufigkeit des Haarverlustes durch Chemotherapeutika (nach [27])**

		Haarverlust		
		Häufig	Gelegentlich	Selten
		Cyclophosphamid	Amsacrin	Carboplatin, Cisplatin
		Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin	Bleomycin	Capecitabin
		Docetaxel, Paclitaxel	Busulfan, 5-FU	Carmustin
		Etoposid, Ifosphamid	Cytarabin, Gemcitabin	Fludarabin
		Irinotecan, Topotecan	Lomustin, Melphalan	6-Mercaptopurin
		Vindesin, Vinorelbin	Thiotepa	MTX, Mitoxantron
			Vinblastin, Vincristin	Mitomycin C
				Procarbazin, Streptozotocin, Raltitrexed
5-FU	5-Fluorouracil			
MTX	Methotrexat			

Auch unter einigen „targeted therapies“ kann sich ein Haarverlust entwickeln, was in der Übersichtsarbeit von Belum et al. detaillierter dargestellt wurde [29]: insbesondere die Behandlung mit Vismodegib (56,9 %), Sorafenib (29 %), Vemurafenib (23,7 %), Regorafenib (23,5 %) oder Dabrafenib (18,9 %) führte zur Ausbildung einer partiellen oder vollständigen Alopezie.

Im Allgemeinen ist eine CIA reversibel. Mit einer Latenz von 3-12 Monaten nach der Tumorthherapie setzt das Haarwachstum wieder ein; das nachgewachsene Haar kann sich jedoch in Farbe, Struktur und Dichte im Vergleich zur ursprünglichen Behaarung unterscheiden [25, 27]. Für die Schweregradbewertung der Alopezie haben sich verschiedene Grading-Systeme etabliert. So werden zur Beurteilung des Haarausfalls u.a. das Bewertungs-System der WHO von 1979 [30] als auch der NCI-CTCAE [21] angewandt (*Tabelle 6* und *Tabelle 7*).

**Tabelle 6: Grading der Alopezie nach WHO [30]**

Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Keine Veränderung	Minimaler Haarverlust	Moderate, fleckige Alopezie	Komplette, reversible Alopezie	Komplette, nicht-reversible Alopezie

**Tabelle 7: Grading der Alopezie nach NCI-CTCAE V. 4.03 [21]**

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
<b>Milde Ausprägung</b>	<b>Moderate Ausprägung</b>	<b>Schwere Ausprägung</b>	<b>Lebensbedrohliche Ausprägung</b>	<b>Tod</b>
Haarverlust < 50 %, nicht aus der Distanz, sondern nur durch genaue Inspektion ersichtlich, Perücken oder Toupets zur Verschleierung des Haarverlustes unnötig	Haarverlust ≥ 50 %, leicht für andere ersichtlich, Perücken oder Toupets für komplette Verschleierung notwendig, assoziiert mit psychosozialer Auswirkung	-	-	-

### 1.3 Pruritus

Unter Pruritus versteht man im Allgemeinen ein intensives, unangenehm juckendes Gefühl, das den Betroffenen dazu veranlasst, dieses durch Kratzen zu beenden [21, 31]. Juckreiz kann dabei einen erheblichen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausüben: er behindert den erholsamen Schlaf, führt zu Aufmerksamkeitseinbußen und auch die sexuelle Aktivität kann durch eine fortwährende juckende Empfindung beeinträchtigt werden [13, 31, 32].

Unter chemotherapeutischer Behandlung – insbesondere mit EGFR-Inhibitoren – ist Pruritus keine Seltenheit. In einer Umfrage unter 379 Patienten, die eine Tumorerkrankung überlebten, gaben 36 % an, während der Therapie von Juckreiz betroffen gewesen zu sein; 44 % dieser erlebten durch die Nebenwirkung einen negativen Einfluss auf ihre Lebensqualität [33].

Patienten unter einer Tumor-Therapie entwickeln in bis zur Hälfte der Fälle – in der Regel nach 2-3 Wochen Behandlung – Pruritus, ca. 1,4 % davon einen Pruritus Grad 3 [1, 32, 34]. Die Wahrscheinlichkeit eines Therapie-induzierten Juckreizes rangiert dabei abhängig von der verwendeten Substanz zwischen 3,0 % (Axitinib) und 54,9 % (Panitumumab) [34]. Häufig ist der Juckreiz mit einer Xerosis cutis vergesellschaftet, was u.a. auf eine durch Chemotherapeutika ausgelöste Schädigung von Schweiß- und Talgdrüsen zurückzuführen ist [31]. Ähnlich der Entwicklung des medikamentösen Tumortherapie-induzierten akneiformen Exanthems, ist zudem die Inhibition von epidermalen EGF-Rezeptoren maßgeblich an der Entstehung von Hauttrockenheit und Juckreiz beteiligt [31]. Des Weiteren scheint eine erhöhte periadrenale Akkumulation von Mastzellen den EGFR-induzierten Juckreiz zusätzlich zu unterhalten [35]. Zur Pruritus-Bewertung können im klinischen Alltag verschiedene Rating-Systeme wie bspw. die numerische Ratingskala (NRS) oder die visuelle Analogskala (VAS, siehe *Tabelle 8*) verwendet werden [36].

**Tabelle 8: Beispiel eines VAS-Scores für die Pruritus-Bewertung (nach [36] modifiziert)**

Patienten- bewertung	Kein Juckreiz	Milder Juckreiz	Moderater Juckreiz	Schwerer Juckreiz	Sehr schwerer Juckreiz	Stärkster vorstellbarer Juckreiz
<b>Punkte</b>	0	1-3	4-6	7-8	> 9	10

Ebenfalls ist eine Schweregrad-Bewertung des Juckreizes unter Verwendung der NCI-CTCAE möglich (*Tabelle 9*) [21].

Tabelle 9: Grading des Pruritus nach NCI-CTCAE V. 4.03 [21]

<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>	<b>Grad 5</b>
<b>Milde Ausprägung</b>	<b>Moderate Ausprägung</b>	<b>Schwere Ausprägung</b>	<b>Lebens - bedrohliche Ausprägung</b>	<b>Tod</b>
Milder oder lokalisierter Juckreiz,  Indikation für lokale Intervention	Intermittierender intensiver oder großflächiger Juckreiz,  Hautveränderungen durch Kratzen (z.B. Ödeme, Exkorationen),  limitierte instrumentelle ADL,  Indikation für orale Intervention	Konstanter intensiver oder großflächiger Juckreiz,  limitierte Selbstpflege-ADL oder Schlaf-Limitation  Indikation für orale Kortikosteroide oder Immunsuppressiva	-	-

ADL      Aktivitäten des täglichen Lebens

## 2 Zielstellung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, eine systematische Übersicht und Metaanalyse aller vorhandenen deutsch – und englischsprachigen Studien hoher Evidenz (RCTs oder systematische Reviews/Metaanalysen) zu geben, die die Therapie oder Prävention medikamentöser Antitumorthérapie-induzierter Hauttoxizitäten – speziell Alopezie, Rash und Pruritus – zum Thema haben. Die Ergebnisse der hierbei durchgeführten Evidenzdarstellung und -bewertung sowie der Metaanalyse fungierten als wesentliche Grundlage für die Erarbeitung von konkreten Handlungsempfehlungen im Rahmen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“. Folgende konsentierete Schlüsselfragen, über die 51 nationale und internationale Mandatsträger der verschiedenen Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Patientenvertreter der S3-Leitlinie abgestimmt haben, wurden hierzu beantwortet:

1. Was ist die optimale Strategie zur *Prävention von Alopezie* bei medikamentöser Tumorthérapie?
2. Was ist hinsichtlich des kompletten Ansprechens die optimale Behandlungsstrategie zur *Therapie von Alopezie* bei medikamentöser Tumorthérapie?
3. Was ist die optimale Strategie zur *Prävention von akneiformen Exanthenen (Rash)* bei medikamentöser Tumorthérapie?
4. Was ist hinsichtlich des kompletten Ansprechens die optimale Behandlungsstrategie zur *Therapie von akneiformen Exanthenen (Rash)* bei medikamentöser Tumorthérapie?
5. Was ist die optimale Strategie zur *Prävention von Pruritus* bei medikamentöser Tumorthérapie?
6. Was ist hinsichtlich des kompletten Ansprechens die optimale Behandlungsstrategie zur *Therapie von Pruritus* bei medikamentöser Tumorthérapie?

### 3 Methoden

Unter dem Mandat der ASORS (*Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin*), der DGHO (*Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie*) und der DEGRO (*Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.*) wurde unter der Koordination von Frau Prof. Dr. med. Karin Jordan und Frau Dr. med. Franziska Jahn die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ von Januar 2013 bis Mai 2016 [3] im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie der *Deutschen Krebsgesellschaft e.V.* (DKG), der *Deutschen Krebshilfe* und der *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.* (AWMF) erstellt [37]. Aufgrund der unterschiedlichsten Anwendungsbereiche der Supportivtherapie waren Fachgesellschaften und Organisationen verschiedenster Bereiche an der Ausarbeitung der Empfehlungen beteiligt (*Tabelle 10*) [38].

**Tabelle 10: Beteiligte Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften, Verbände und Organisationen**

<b>Fachgesellschaften</b>
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e.V. (DGNC)
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Deutsche Gesellschaft für Osteologie e. V. (DGO)
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. (DGSS)
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V. (DGOOC)
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)
Deutsche Osteonkologische Gesellschaft (DOG)
Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie e.V. (DGOP)
Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (OeGHO)
Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO)

<b>Arbeitsgemeinschaften, Verbände und Organisationen</b>
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der DKG (ADO)
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie der DKG (PSO)
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der DKG (AGO)
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG (AIO)
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie der DKG (OPH)
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin der DKG (APM)
Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie der DKG (PRIO)
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG (ARO)
Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie e.V. der DKG (AUO)
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der DKG (ASORS)
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie-Viszeralchirurgie der DKG (CAO-V)
Neuro-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der DKG (NOA)
Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und internistischen Onkologen in Deutschland e.V. (BNHO)
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)
Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten e.V. (ZVK)
Haus der Krebs-Selbsthilfe
Konferenz Onkologische Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)

Im Rahmen der Realisierung dieser internationalen Querschnittsleitlinie entstand die hier vorliegende systematische Übersichtsarbeit, deren Ergebnisse speziell die Erarbeitung von Handlungsempfehlungen zur Prävention bzw. Therapie von den ausgewählten Hauttoxizitäten Alopecie, Hautausschlag (engl. „Rash“) und Pruritus unterstützte. Um hierfür die Grundlagen der wissenschaftlichen Arbeit mit systematischen Reviews und Metaanalysen zu erlernen bzw. zu vertiefen, nahm der Doktorand Jonathan Kühn vom 05. bis 07. März 2015 an dem Workshop „Systematische Übersichtsarbeiten in der Medizin – Grundkurs evidenzbasierte Medizin“ in Freiburg am Breisgau erfolgreich teil.

Die Anfertigung dieser Dissertation erfolgte unter der Berücksichtigung der „AMSTAR“ – Kriterien von Shea et al. [39] und des „PRISMA“ – Statements von Moher et al. [40], beide aus dem Jahr 2009, zur Entwicklung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen.

### **3.1 Einschlusskriterien**

#### *Studientypen*

Es wurden sowohl randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) als auch systematische Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen zur Untersuchung der Wirksamkeit von Interventionen oder präventiven Maßnahmen gegen Hauttoxizitäten, die durch medikamentöse antitumoröse Therapien induziert waren, eingeschlossen. Die supportiven Maßnahmen der jeweiligen Studie wurden dabei gegen die Verwendung eines Placebos, andere Behandlungen oder keine spezielle

Therapie verglichen. Bei der Studiensuche erhielten nur Humanstudien mit Volltexten in englischer oder deutscher Sprache Berücksichtigung.

#### *Studienteilnehmer*

Es wurden Studien mit erwachsenen männlichen oder weiblichen Patienten, die 18 Jahre oder älter waren, mit malignen Tumoren unabhängig von Tumorstadium und Entität eingeschlossen, die eine medikamentöse Antitumorthherapie erhielten. Diese konnte aus verschiedenen Chemotherapie-Schemata oder einer gezielten Krebstherapie (engl. „targeted therapy“) bestehen.

#### *Interventionen*

Als Interventionen wurden supportive Maßnahmen, die in präventiver oder therapeutischer Absicht gegen die Tumorthherapie-induzierten Hauttoxizitäten eingesetzt wurden, verwendet.

#### *Outcomes*

Eine Auflistung sämtlicher erfasster Endpunkte der ausgewerteten Studien zeigt *Tabelle 11*.

**Tabelle 11: Übersicht erfasster Studien-Outcomes**

	<b>Rash</b>	<b>Alopezie</b>	<b>Pruritus</b>
<b>Primäre Outcomes</b>			
	Differenz in der Anzahl der Gesichtsläsionen	Inzidenz von Alopezie Grad III-IV (nach WHO) oder Perückentragen	Therapieansprechen (ermittelt durch VAS)
	Inzidenz von Rash	Prävalenz „gut erhaltener Haare“	
	Differenz in der Inzidenz von Hauttoxizitäten $\geq$ Grad 2 (NCI-CTCAE V. 3.0)	Inzidenz von Haarausfall und – nachwachsen	
	Inzidenz von Rash $\geq$ Grad 2 (nach NCI-CTCAE V. 3.0)	Inzidenz von Alopezie $\geq$ Grad 2 (nach NCI-CTCAE)	
	Ansprechen auf die Intervention	Ansprechen auf die Intervention	
	Inzidenz von Hauttoxizitäten durch die Therapie		

	Rash	Alopezie	Pruritus
<b>Sekundäre Outcomes</b>			
	Differenz der Anzahl der Gesichtsläsionen	Effektivität der Interventionen	Effekt-Dauer
	Differenz der Schwere des Rashes	Prävalenz „gut erhaltener Haare“	Nebenwirkungen der Intervention
	Veränderungen der „Quality of Life“ (QOL)	Inzidenz von Kopfhautmetastasen	
	Differenz der Inzidenz von Hauttoxizitäten	Calcium-Werte	
	Antitumoreffektivität	Nutzung von Perücken	
	Plasma-Konzentration von Gefitinib	Differenz im Leidensdruck	
	Differenz Rash-assoziiierter Symptome	Coping-Entwicklung	
	Dosisreduktion der Tumorthherapie	Nebenwirkungen der Intervention	
	Nebenwirkungen der Intervention		
	Erstmaliges Auftreten von Hauttoxizitäten		

## 3.2 Ausschlusskriterien

Sämtliche Studien, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen. Hierzu gehörten alle nicht-randomisierten Studien, Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien und Beobachtungsstudien, sowie Studien mit Tieren oder Kindern.

## 3.3 Literaturrecherche

### 3.3.1 Elektronische Literaturrecherche

Es wurde mithilfe von zwei Klinikern (Frau Prof. Dr. med. Karin Jordan und Frau Dr. med. Franziska Jahn) und einer Epidemiologin (Frau PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt) eine Suchstrategie erarbeitet, um eine systematische Suche zu „medikamentöser Antitumorthherapie-induzierter Hauttoxizität“ durchführen zu können (siehe Anlage 1: *Tabelle 14* und *Tabelle 15*). Hierzu wurden verschiedene Schlüsselbegriffe zu den einzelnen

Erscheinungsbildern der Hauttoxizität, zu auslösenden Medikamenten, Prävention und Therapie sowie zum Studientyp erfasst und zur strukturierten Suche in unterschiedlichen elektronischen Datenbanken verwendet. Folgende Datenbanken wurden hierbei durchsucht:

- CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials der Cochrane Library) am 29.10. 2013 von Frau PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt
- MEDLINE über Pubmed am 03.02.2015 durch den Doktoranden Jonathan Kühn
- MEDLINE über Ovid am 6.11.2013 von Frau PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt

### 3.3.2 Suche nach weiteren publizierten Studien

Neben der systematischen Suche in den oben genannten Datenbanken erfolgten zusätzlich eine Kontrolle der Referenzlisten der bereits eingeschlossenen Studien auf fehlende Arbeiten, mehrere AG-Meetings zur Kontrolle und ggf. Ergänzung der Literatur sowie eine Handsuche folgender relevanter Journals der Jahre 2012 bis 2015 durch den Doktoranden Jonathan Kühn auf weitere noch nicht aufgeführte Studien:

- *The Lancet Oncology*
- *Journal of Clinical Oncology*
- *Journal of the National Cancer Institute*
- *Annals of Oncology*
- *Supportive Care in Cancer*

### 3.3.3 Identifizierung und Selektion relevanter Studien

Die mittels der strukturierten Suche gefundenen Artikel wurden zuerst anhand ihres Titels auf eine mögliche Zugehörigkeit zur Fragestellung vorselektiert. In einem zweiten Schritt erfolgte eine Analyse der Abstracts der verbliebenen Studien auf Übereinstimmung mit den definierten Einschlusskriterien. War das Abstract nicht aufschlussreich, so wurde der Volltext der jeweiligen Studie nach Ein- und Ausschlusskriterien hin untersucht. Die Auswahl der Studieneinschlüsse erfolgte sowohl von Frau Dr. med. Franziska Jahn als auch von Jonathan Kühn; bei Unstimmigkeiten wurde gemeinsam mit der Arbeitsgruppe für Hauttoxizitäten der S3-Leitlinie eine Entscheidung getroffen. Die einzelnen Schritte der Studienselktion werden in Kapitel 4.1 im PRISMA Flow Chart dargestellt (siehe *Abbildung 3*) [40]. Die ermittelten Arbeiten erhielten abschließend eine Zuordnung zu der jeweils untersuchten Hauttoxizität und wurden anhand der eingesetzten therapeutischen oder präventiven Intervention gegliedert.

### 3.4 Informationsbewertung

#### 3.4.1 Datenextraktion und Studienanalyse

Die Informationen aller eingeschlossenen Studien wurden durch Jonathan Kühn nach verschiedenen Kriterien in tabellarischer Form strukturiert festgehalten und von Frau Prof. Dr. med. Karin Jordan und Frau Dr. med. Franziska Jahn auf Vollständigkeit überprüft. Aus den erhobenen Daten erfolgte eine Bewertung der Evidenzlevel der Einzelstudien durch den Doktoranden mit Hilfe der *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBM) Levels of Evidence [41] und SIGN [42]. In *Tabelle 16* und *Tabelle 17* in den Anlagen 2 und 3 sind die Kriterien beider Methoden der Evidenzbewertung dargestellt. Zusammen mit Frau PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt wurden die ermittelten Evidenzstufen kontrolliert und divergente Bewertungen diskutiert. Folgende Informationen der Einzelstudien wurden erfasst und in die Evidenztabelle eingetragen:

- Referenz (Autor, Erscheinungsjahr, Journal)
- Studientyp (mono- vs. multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)
- Patientenmerkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), Angaben zur Chemotherapie)
- Intervention (Fallzahl n, Beschreibung der präventiven/therapeutischen Maßnahmen)
- Kontrolle (Fallzahl n, Beschreibung der präventiven/therapeutischen Maßnahmen)
- Zielgrößen
- Ergebnisse der primären Endpunkte
- Ergebnisse der sekundären Endpunkte
- Studienfinanzierungen
- Evidenzstufen (CEBM levels/SIGN; bei Abwertung: Angabe von Gründen); Bewertung des Autors

### 3.5 Informationsanalyse und Informationssynthese

#### 3.5.1 Metaanalyse

Untersuchten die eingeschlossenen Studien gleiche Endpunkte mit denselben Interventionen und Vergleichsgruppen, konnten die einzelnen Behandlungseffekte untereinander in Form einer Metaanalyse verglichen und zusammengefasst werden. Mit dem hierfür verwendeten Programm Review Manager Version 5.3 der Cochrane Collaboration konnten die dabei entstandenen Ergebnisse mittels Forest Plots dargestellt werden [43]. Ein Forest Plot ermöglicht

einen schnellen graphischen Überblick der Behandlungseffekte der Einzelstudien sowie des gepoolten Effektes, einschließlich der 95 % Konfidenzintervalle aller Studien. Zusätzlich stellt er die statistische Heterogenität dar.

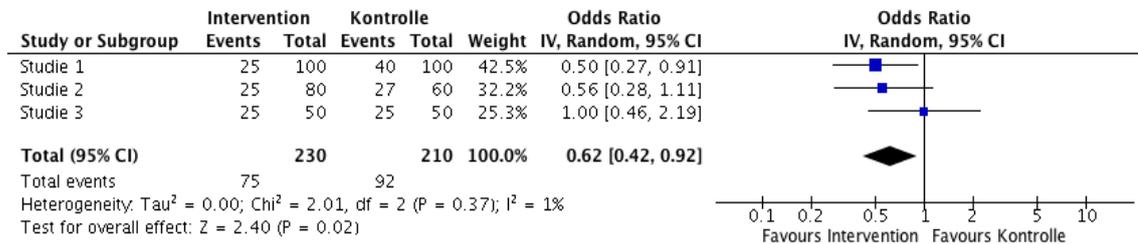


Abbildung 1: Beispiel eines Forest Plots

Im oberen Beispiel in *Abbildung 1* erkennt man im linken Abschnitt eine tabellarische Übersicht über die in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien und deren Patientenkollektiv in der Interventions- und Kontrollgruppe sowie die einzelnen Gewichtungen, Effektschätzer und Konfidenzintervalle; im rechten Bildabschnitt ist die graphische Darstellung in Form eines Forest Plots zu sehen. Innerhalb eines Forest Plots werden die Behandlungseffekte der Einzelstudien jeweils als Quadrat auf der horizontalen Abszissen-Achse dargestellt. Der Mittelpunkt jedes Quadrates stellt das errechnete Ergebnis dar. Die Größe des Quadrats gibt Auskunft über die Gewichtung der Studie in der Metaanalyse. Jede Studie wird dabei umso stärker gewichtet (hat also ein umso größeres Quadrat), je präziser sie den Behandlungseffekt schätzt. Die Präzision des Effektschätzers wird hierbei von der Breite des jeweiligen Konfidenzintervalls bestimmt: breite Konfidenzintervalle schätzen die Effekte unpräziser als schmale. Die Gewichtung der Studien erfolgte nach der Inverse-Varianz-Methode nach Birge und Cochran [44, 45]. Die errechneten Konfidenzintervalle sind als waagerechte Geraden durch die Quadrate dargestellt. Ihre Länge spiegelt die Breite des jeweiligen Intervalls und damit die Präzision des geschätzten Effektes wider. Am unteren Ende des Forest Plots ist der gepoolte Gesamteffekt der Metaanalyse in Form einer Raute zu finden. Der Mittelpunkt der Raute stellt den geschätzten Gesamteffekt dar; die Breite der Raute entspricht dem errechneten 95 %-igen Konfidenzintervall [46]. Ob der geschätzte Effekt der Einzelstudien bzw. der Gesamteffekt die eingesetzte Intervention oder die Kontrolle favorisiert, ist auf der horizontalen Achse abzulesen. Die „Grenze“ zwischen den beiden Favorisierungen bildet die vertikale „line of no effect“ [46]. Diese Linie gibt den Punkt an, an dem es zwischen den beiden Studiengruppen keinen Unterschied gibt (kein Vorteil der Intervention oder der Kontrolle). Je nachdem welches Effektmaß verwendet wurde (Odds Ratio oder Risikodifferenz bei dichotomen Endpunkten oder mittlere Differenz bei kontinuierlichen Endpunkten) befindet sich dieser Punkt bei 1 für die Odds Ratio

(OR) oder bei 0 für die mittlere Differenz (MD) und die Risikodifferenz (RD). Wenn die Auswertung einen Wert von 1 (bei OR) bzw. 0 (bei MD und RD) ergibt, ist kein Unterschied im Effekt zwischen Intervention und Kontrolle vorhanden (zu sehen in Studie 3 in *Abbildung 1*). Ähnlich verhält es sich, wenn das 95 %-ige Konfidenzintervall die 1 (bei OR) bzw. die 0 (bei MD) einschließt und somit die vertikale Achse im Forest Plot schneidet (Studie 2 in *Abbildung 1*): zwar zeigt sich eine Tendenz zu Intervention oder Kontrolle (bspw. liegt der Effektschätzer der Studie 2 links der „line of no effect“ und zeigt daher eher eine Favorisierung der Intervention), jedoch könnte dies nur Zufall sein und sich der wahre Behandlungseffekt auf der Gegenseite befinden (in Studie 2 also rechts) und damit die entgegengesetzte Behandlung favorisieren. Der untersuchte Behandlungseffekt wird dann als nicht statistisch signifikant bezeichnet. Wenn der Behandlungseffekt und das Konfidenzintervall nicht die 1 (bei OR) bzw. 0 (bei MD und RD) einschließt, ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Intervention. Dabei beschreiben Behandlungseffekte kleiner als 1 bzw. 0 einen Vorteil für die Intervention mit einer geringeren Rate der untersuchten Nebenwirkungen (links) und Behandlungseffekte größer als 1 bzw. 0 (rechts) einen negativen Behandlungseffekt mit häufigeren oder schwereren Nebenwirkungen in der Interventionsgruppe. Für die Metaanalyse wurde das „Random-Effects“-Modell verwendet, da von einer heterogenen Studienlage bei der geringen Anzahl an Studien und Studienteilnehmern zu der speziellen Fragestellung ausgegangen werden musste [47].

### 3.5.2 Untersuchung auf mögliche Verzerrungen

Aufgrund der Tatsache, dass Studien, die nicht die gewünschten Behandlungsergebnisse liefern, nicht unbedingt veröffentlicht werden, besteht bei einer Literaturrecherche stets das Risiko eines Publikationsbias [48]: hierbei zeigen die publizierten Arbeiten zu einer bestimmten Fragestellung ein verzerrtes Bild der aktuellen Studienlage, da nur solche Studien publiziert wurden, die die erwünschten Erfolge erzielten. Eine systematische Übersicht und valide Metaanalyse der Ergebnisse aller vorhandenen Studien zu diesem Thema erweist sich daher als schwierig, da man auf die nicht veröffentlichten Studien keinen Zugriff hat [49]. Um ein Publikationsbias bei der Ergebnisdarstellung zu demaskieren, können Funnel Plots Verwendung finden (*Abbildung 2*).

Funnel Plots sind Graphiken, in denen die Effektschätzer der Einzelstudien zu einer bestimmten Fragestellung auf der X-Achse gegen ihre Varianzen oder Standardfehler auf der Y-Achse aufgetragen werden. Die Größe der Varianz ist dabei abhängig von der Anzahl eingeschlossener Patienten in der Einzelstudie (eine große Fallzahl spricht im Allgemeinen für eine kleine Varianz und umgekehrt). Behandlungseffekte von Studien mit kleiner Varianz bzw. kleinem

Standardfehler streuen weniger um den gepoolten Effektschätzer (dargestellt als gestrichelte vertikale Linie) als Behandlungseffekte von Studien mit großer Varianz. Daher würde sich bei einer normalen statistischen Streuung der Einzeleffekte um den gepoolten Gesamteffekt das Bild eines symmetrischen umgedrehten Trichters (engl. „funnel“) ergeben [50]. Wenn sich kein symmetrischer funnel darstellen lässt, ist dies ein Hinweis darauf, dass Studien mit gegenteiligem Effekt nicht veröffentlicht wurden und ein Publikationsbias vorliegt. Da die Studienlage zu den gesuchten Fragestellungen nur spärlich war, wurde auf die Verwendung von Funnel Plots zum Detektieren von möglichen Publikationsbias verzichtet, da eine Asymmetrie im funnel bei der geringen Anzahl der vorhandenen Studien schwierig zu beurteilen ist.

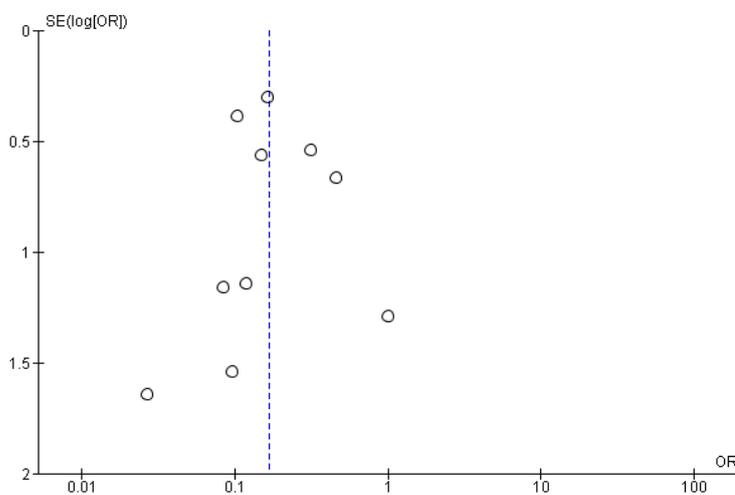


Abbildung 2: Beispiel eines Funnel Plots

### 3.5.3 Untersuchung der statistischen Heterogenität

Inwieweit die eingeschlossenen Studien ein Pooling untereinander und damit eine Zusammenfassung zu einem Schätzer in einer Metaanalyse zulassen, kann anhand der errechneten statistischen Heterogenität ermittelt werden. Hierfür wurde die statistische Maßzahl  $I^2$  von Higgins und Thompson verwendet [51]. Statistische Heterogenität liegt vor, wenn die Variation der Ergebnisse zwischen den gepoolten Studien so groß ist, dass diese Ergebnisdivergenz die erwarteten Schwankungen, die zufällig entstanden sein können, übersteigt [51]. Mit  $I^2$  wird die Höhe der Schwankungen zwischen den gepoolten Studien, die nicht auf den Zufall, sondern eher auf die statistische Heterogenität zurückzuführen ist, als Prozentsatz quantifiziert. Dabei kann die Maßzahl Werte von 0 % bis 100 % annehmen. Bei steigenden Prozentwerten muss hierbei von wachsender Heterogenität ausgegangen werden [52]. Jedoch gibt es keine klare Definition darüber, ab wann der errechnete Wert für die Heterogenität ein Pooling der Studien verbietet. Daher muss das Ergebnis von  $I^2$  im Hinblick auf

die klinische Implikation erwogen werden [52]. Als Leitfaden für die Interpretation der statistischen Heterogenität wird im „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ der Cochrane Collaboration ein  $I^2$  von 0-40 % als geringe, von 30-60 % als moderate, von 50-90 % als substantielle und von 75-100 % als beträchtliche Heterogenität bewertet [53]. Im Rahmen der S3-Leitlinie wurde zusammen mit der Arbeitsgruppe ein Wert von  $I^2 \geq 75$  % als erhebliche Heterogenität festgelegt, die ein Pooling der Einzelstudien in einer Metaanalyse nicht mehr gestattet. Damit orientiert sich die Arbeitsgruppe an den GRADE-Richtlinien für die Qualitätsbewertung der Evidenz bei bestehender Inkonsistenz der Studienlage [54]. Um ein Pooling durchführen zu können, ist zudem eine Similarität der Studien untereinander hinsichtlich klinischer Kriterien wie bspw. des Patientenkollektives, der eingesetzten Tumorthérapien sowie der angewandten Supportiv- und Vergleichstherapien von Bedeutung, ebenso wie ähnliche untersuchte Endpunkte.

## 4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Literaturrecherche, die Darstellung der eingeschlossenen Studien und deren Bewertung sowie die Metaanalyse relevanter Endpunkte wird im Folgenden erörtert.

### 4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Mithilfe der elektronischen Literaturrecherche im Oktober/November 2013 und Februar 2015 sowie einer mehrmaligen Literatursuche per Hand wurden insgesamt 9088 Literaturstellen gefunden. Nachdem die Ergebnisse der Suchen abgeglichen worden waren und Duplikate ausgeschlossen werden konnten, verblieben noch 6948 Referenzen, die anhand der vorher festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewertet wurden. Dabei erfolgte eine systematische Selektion unpassender Referenzen zuerst über den jeweiligen Titel der Studie, dann über die Abstracts verbliebener Arbeiten und schließlich über die Begutachtung der Volltexte. Schlussendlich konnten insgesamt 18 Studien in die systematische Übersichtsarbeit aufgenommen werden. Im in Abschnitt 4.1.2 aufgeführten PRISMA-Flussdiagramm sind die einzelnen Arbeitsschritte der Studiensuche und -selektion dargestellt (siehe *Abbildung 3*) [40].

#### 4.1.1 Eingeschlossene Studien

18 Referenzen wurden nach der Literaturrecherche in die systematische Übersichtsarbeit inkludiert. Hierbei beschreiben zehn randomisiert-kontrollierte Arbeiten das Thema der Therapie bzw. Prävention des Chemotherapie-induzierten Rashes und zwei systematische Reviews mit Metaanalyse sowie fünf weitere randomisiert-kontrollierte Studien die Prävention/Therapie der Chemotherapie-induzierten Alopezie. Aufgrund der fehlenden Studienlage zum Thema Prävention/Behandlung des Chemotherapie-induzierten Pruritus auf RCT-Niveau oder höher wurde in die vorliegende systematische Übersichtsarbeit eine nicht-randomisierte Studie zu diesem Thema aufgenommen und somit ein niedrigeres Evidenzlevel berücksichtigt. *Tabelle 12* gibt eine Übersicht aller eingeschlossenen Arbeiten.

Tabelle 12: Übersicht eingeschlossener Studien

Thema	Studientyp	Eingeschlossene Referenz
Rash	RCT	Scope 2007 [55]
		Jatoi 2008 [56]
		Scope 2009 [57]
		Jatoi 2010 [58]
		Lacouture 2010 [59]
		Jatoi 2011 [60]
		Wohlrab 2014 [61]
		Wang 2014 [62]
		Arrieta 2015 [63]
		Kobayashi 2015 [64]
Alopezie	Systematischer Review/Metaanalyse	Grevelman 2005 [65] Shin 2015 [66]
	RCT	Rodriguez 1994 [67] Duvic 1996 [68] Hidalgo 1999 [69] Macduff 2003 [70] McGarvey 2010 [71]
Pruritus	Non-RCT	Santini 2012 [72]

Folgende Präparate wurden zur Prävention/Therapie der jeweiligen Chemotherapie-induzierten Hauttoxizität in den Studien eingesetzt (Tabelle 13).

Tabelle 13: Übersicht eingesetzter präventiver bzw. therapeutischer Maßnahmen

Thema	Art der Prävention/Therapie	Eingeschlossene Referenz
Alopezie	Minoxidil topisch	Rodriguez 1994 [67] Duvic 1996 [68] Shin 2015 [66]
	Topitriol topisch	Hidalgo 1999 [69]
	Kopfhautkühlung	Macduff 2003 [70] Grevelman 2005 [65] Shin 2015 [66]
	Kopfhautkompression	Shin 2015 [66]
	Kopfhautkühlung und –kompression	Shin 2015 [66]
	Computerprogramm „HAAIR“	McGarvey 2010 [71]
	Rash	Minocyclin
Tazaroten		
Pimecrolimus-Creme		Scope 2009 [57]
Tetrazykline		Jatoi 2008 [56] Jatoi 2011 [60] Arrieta 2015 [63]
Sonnencreme		Jatoi 2010 [58]
Kombinationsbehandlung		Lacouture 2010 [59] Kobayashi 2015 [64]
Niacinamidhaltige Creme		Wohlrab 2014 [61]
Evozac© Haut-Spray		Wang 2014 [62]
Pruritus		Aprepitant

#### 4.1.2 Ausgeschlossene Studien

Unter Berücksichtigung der vorher festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien konnten von 372 potentiell relevanten Literaturstellen 237 anhand der Abstracts von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. 117 der verbliebenen 135 Arbeiten wurden nach einer Untersuchung des jeweiligen Volltextes exkludiert (N = 92) bzw. aufgrund fehlender Zugänglichkeit zu Volltext (N = 3) oder Abstract und Volltext (N = 22) aussortiert. Die einzelnen Gründe für Studienausschlüsse sind im PRISMA-Flussdiagramm in *Abbildung 3* dargestellt.

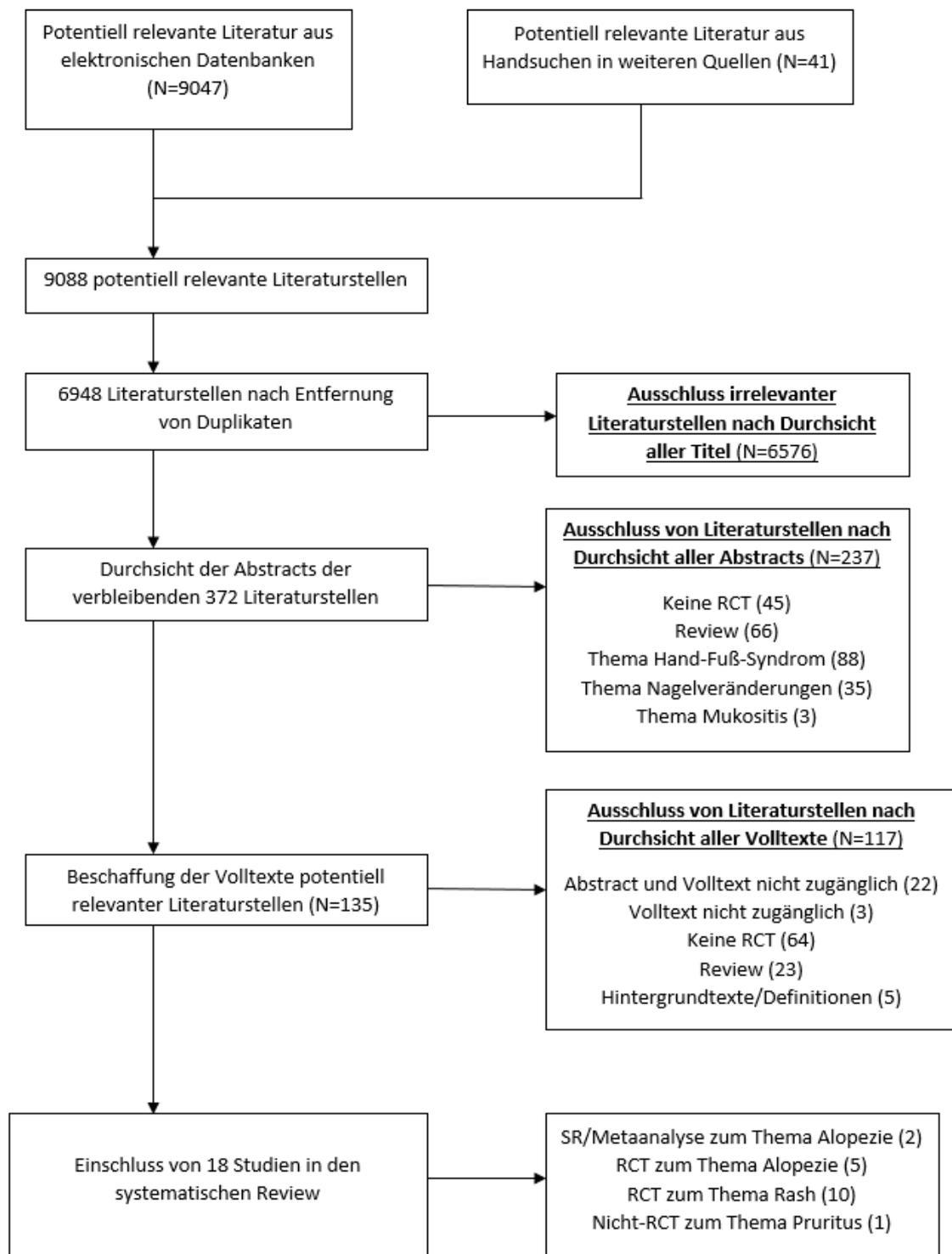


Abbildung 3: PRISMA-Flussdiagramm: einzelne Arbeitsschritte der Literaturrecherche

## 4.2 Ergebnisdarstellung

In den 18 eingeschlossenen Studien wurden verschiedenste Maßnahmen ergriffen, um die Chemotherapie-induzierten Hauttoxizitäten präventiv oder therapeutisch zu behandeln (siehe *Tabelle 13*). Die Behandlungseffekte der einzelnen Arbeiten wurden zusammengetragen und sind als Metaanalysen im Folgenden dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine kurze Erläuterung des jeweiligen Studiendesigns. Eine genaue Studienbeschreibung ist in den Evidenztabelle in den Anlagen 4-6 zu finden. Zur Visualisierung der erarbeiteten Studienanalysen wurden Forest Plots eingesetzt, in denen die ermittelten Behandlungseffekte gepoolt dargestellt werden konnten. Soweit möglich wurde sowohl eine Per-Protocol-Analyse (PPA) als auch eine Intention-to-treat-Analyse (ITT) durchgeführt [73]. Einer möglichen Ergebnis-Verzerrung (z.B. durch unterschiedlich hohe Drop-Outs in den einzelnen Studienarmen), die durch eine reine Per-Protocol-Analyse entstanden sein könnte, wurde somit vorgebeugt.

### 4.2.1 Prophylaxe des EGFRi-induzierten Rashes

#### Tetrazykline und Tazaroten

##### *Beschreibung und Evidenzklassifizierung*

Zum präventiven Einsatz von Tetrazyklinen zur Behandlung EGFRi-induzierter akneiformer Exantheme („Rashes“) wurden vier randomisierte Studien mit insgesamt 281 Patienten gefunden und ausgewertet. Zwei der Studien stammen von Jatoi et al. (2008 mit N = 61; 2011 mit N = 65) und umfassen Patienten mit unterschiedlichen malignen Erkrankungen, die mit EGFRi therapiert wurden ([56] und [60]). In beiden Fällen erhielt die Interventionsgruppe 500 mg Tetrazykline zweimal täglich oral für 28 Tage, während der Kontrollgruppe ein Placebo verabreicht wurde. In einer weiteren Studie von Scope et al. (2007, N = 48) bei KRK-Patienten unter Cetuximab-Therapie bekam die Interventionsgruppe 100 mg Minocyclin oral pro Tag, die Kontrollgruppe wiederum ein Placebo [55]. Zusätzlich erhielt jeder Patient der Studie eine 0,05 %-ige Tazaroten-Creme zweimal täglich auf eine Gesichtshälfte. Die jeweils andere Hälfte des Gesichts diente als Kontrolle. Beide Interventionen wurden, beginnend mit der ersten Cetuximab-Therapie, für acht Wochen verabreicht. Die Studie von Arrieta et al. (2015, N = 107) beschreibt NSCLC-Patienten mit täglicher Afatinib-Therapie [63]. Bei 53 Patienten intervenierte Arrieta et al. alle 12 Stunden mit 250 mg eines Tetrazyklinhydrochlorids über einen Zeitraum von vier Wochen. Dermatologische Empfehlungen (wie beispielsweise kurze lauwarme Bäder, Nutzung von Sonnenschutz mit Lichtschutzfaktor > 30 alle vier Stunden, Tragen dunkler Kleidung, Einsatz von hypoallergenen Seifen etc.) erhielten alle Patienten der Studie.

Bei Jatoi et al. 2008 und 2011 und Arrieta et al. wurde die allgemeine Inzidenz von Rash nach vier Wochen als Studienendpunkt festgelegt, zudem erfolgte in den Jatoi et al.-Studien die Kontrolle der Rash-Inzidenz nach acht Wochen.

Die Inzidenz von Hautausschlägen  $\geq$  Grad 2 nach vier Wochen wurde als primäres (Arrieta et al. und Jatoi et al. 2011) oder sekundäres (Scope et al. und Jatoi et al. 2008) Outcome aller vier Studien erfasst. Die Schwere des Hautausschlages wurde hierbei nach der NCI-CTCAE V. 3.0 (Jatoi et al. und Scope et al.) bzw. NCI-CTCAE V. 4.0 (Arrieta et al.) ausgewertet. Scope et al. definierte zusätzlich die Differenz der „face lesion counts“ nach acht Wochen als primäres Outcome. Die Inzidenz von Nebenwirkungen durch die Tetrazyklinbehandlung (alle Studien) und der Effekt der Tazaroten-Creme auf den Ausschlag (Scope et al.) wurden als weitere sekundäre Endpunkte festgelegt.

Beide Studien von Jatoi et al. liefern keine genauen Angaben über die Art des EGFRi und umfassen nur wenige Teilnehmer. Die Evidenz wurde mit 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet. Zusätzlich verzeichnete Jatoi et al. in der Studie von 2008 ein sehr hohes Drop-Out. Die Studie von Scope et al. konnte aufgrund der geringen Patientenzahl, der hohen Drop-Out-Rate und der fehlenden Placebo-Kontrolle der Tazaroten-Behandlung nur mit 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet werden. Bei Arrieta et al. fand keine Kontrolle mittels Placebo statt. Des Weiteren wurde hier eine Per-Protocol-Analyse durchgeführt (wodurch nur eine Analyse von N = 90 mit 45 vs. 45 erfolgte), sodass diese Studie 2b (CEBM) und 1+ (SIGN) als Bewertung erhielt.

### *Ergebnisdarstellung*

Es folgt zunächst eine Darstellung der Gesamt-Inzidenz von Rash aller Grade unter Tetrazyklintherapie (Jatoi et al. 2008, Jatoi et al. 2011).

Sowohl nach vier Wochen (OR: 1,06; 95 % KI: 0,45-2,49) als auch nach acht Wochen (OR: 1,51; 95 % KI: 0,33-6,89) zeigte sich in der Per-Protocol-Analyse (PPA) der zwei Studien von Jatoi et al. kein signifikanter Effekt der Tetrazyklin-Prävention des Rashs, unabhängig des Schweregrades, bei geringer Heterogenität der Behandlungseffekte ( $I^2 = 0\%$ ) (*Abbildung 4*).

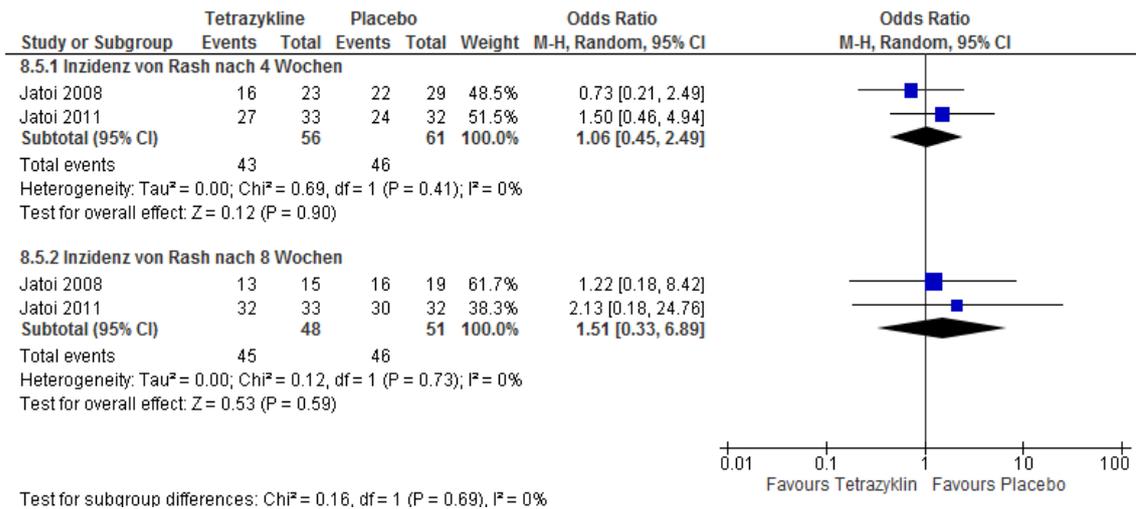


Abbildung 4: PPA der Rash-Inzidenz nach Behandlung mit Tetrazyklinen

Die Intention-to-treat-Analyse (ITT) der Inzidenz von Rash ergab sowohl nach vier (OR: 0,74; 95 % KI: 0,20-2,79) als auch nach acht Wochen (OR: 0,75; 95 % KI: 0,30-1,92) keine statistisch signifikanten Effekte (Abbildung 5). Der Gesamteffekt verschob sich allerdings im Vergleich zu der Per-Protocol-Analyse in Richtung der Tetrazyklin-Prävention bei gleichbleibender geringer Heterogenität der Behandlungseffekte (I<sup>2</sup> = 0 %). Die unterschiedlichen Tendenzen der Einzeleffekte der beiden Studien ergaben sich auch bei anderen Endpunkten (siehe unten) und werden dort genauer betrachtet.

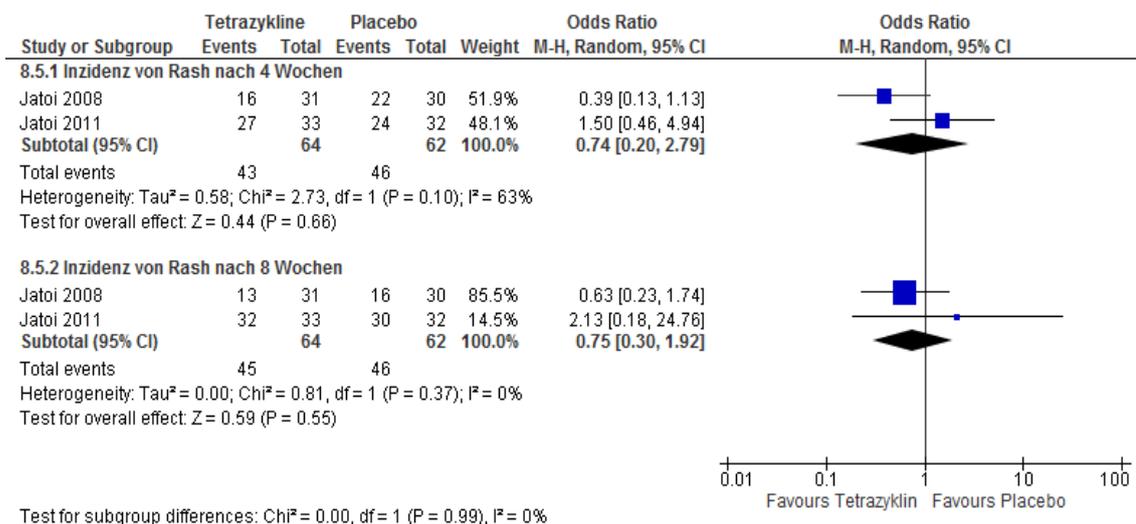
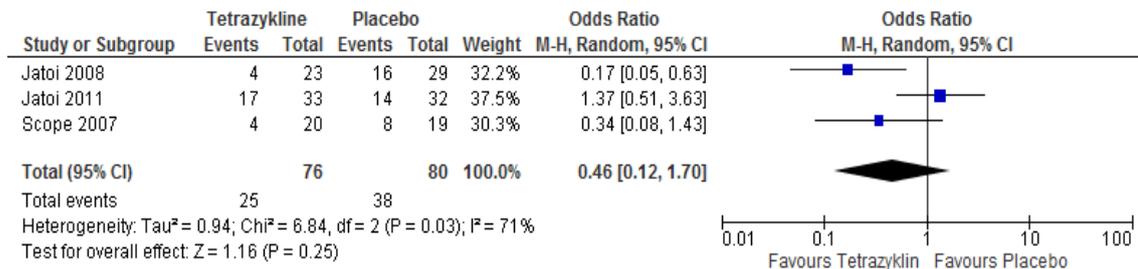


Abbildung 5: ITT der Rash-Inzidenz nach Tetrazyklin-Behandlung

Im Hinblick auf die Inzidenz von Rash  $\geq$  Grad 2 konnten aufgrund der ähnlichen Interventionen

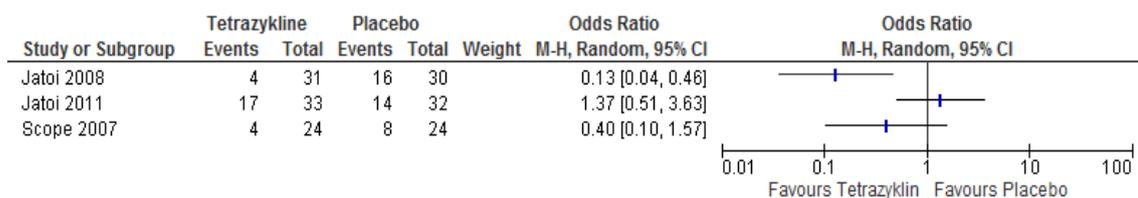
und der gleichen Auswertung mittels der NCI-CTCAE V. 3.0 die Behandlungseffekte der zwei Jatoi et al.-Studien und der Scope et al.-Studie gepoolt werden:



**Abbildung 6: PPA der Inzidenz von Rash  $\geq$  Grad 2 nach 4 Wochen Tetrazyklin-Behandlung**

Bei Jatoi et al. von 2008 konnte durch die Tetrazyklin-Therapie eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Rash  $\geq$  Grad 2 nach vier Wochen verzeichnet werden (OR: 0,17; 95 % KI: 0,05-0,63) (*Abbildung 6*), während in den zwei anderen Studien und im Gesamteffekt kein signifikanter Effekt hinsichtlich der Rash-Inzidenz vorhanden war (OR: 0,46; 95 % KI: 0,12-1,70). Auffällig ist die Tendenz des Effektschätzers Richtung Placebo bei Jatoi et al. von 2011 (OR: 1,37; 95 % KI: 0,51-3,63). Als Ursache für diese Abweichung von anderen vergleichbaren Studien hält Jatoi et al. das Auftreten von Superinfektionen der Haut für möglich, unter denen ein Einsatz von Antibiotika eine beschönigende Wirkung auf das Auftreten und die Symptome des Rashs haben könnte. Die Diskrepanz der Tendenzen der einzelnen Effekte zeigte sich auch beim Pooling in der substantiellen Heterogenität von  $I^2 = 71$  %.

Die ITT der drei Studien unter dem Gesichtspunkt der Rash-Inzidenz  $\geq$  Grad 2 nach vier Wochen zeigte einen Anstieg der Heterogenität auf 76 %. Daher konnten die Behandlungseffekte nicht gepoolt werden (*Abbildung 7*). Der Grund für die weiter wachsende Heterogenität liegt darin, dass durch die Einbeziehung aller Studienteilnehmer in die Analyse die Effektschätzer von Jatoi et al. von 2008 (OR: 0,13; 95 % KI: 0,04-0,46) und Scope et al. (OR: 0,40; 95 % KI: 0,10-1,57) noch stärker divergieren und dadurch die Ergebnisse der Einzelstudien noch unterschiedlicher sind.



**Abbildung 7: ITT der Inzidenz von Rash  $\geq$  Grad 2 nach 4 Wochen Tetrazyklin-Behandlung**

Die Rash-Inzidenz  $\geq$  Grad 2 vier Wochen nach Ende der Tetrazyklinbehandlung wurde bei Scope

et al. nicht untersucht. Sie zeigt beim Pooling der beiden Jatoi et al.-Studien eine ähnliche Tendenz der Effekte wie direkt nach der vierwöchigen Tetrazyklinapplikation (OR: 0,89; 95 % KI: 0,22-3,60) mit einer moderaten Heterogenität von  $I^2 = 57\%$  (Abbildung 8). Jedoch ist der Effekt der Studie von 2008 nun nicht mehr signifikant (OR: 0,40; 95 % KI: 0,09-1,73). Dies kann an der unterschiedlich hohen Drop-Out-Rate und der daraus folgenden geringen Patientenzahl innerhalb der Studie liegen: während in der Placebo-Gruppe noch 63,3 % der Teilnehmer zu diesem Zeitpunkt auf Rash untersucht wurden, waren es in der Interventionsgruppe nur noch 48,4 %. Darüber hinaus kann ein Selektionseffekt aufgrund der unterschiedlichen Drop-out-Raten nicht ausgeschlossen werden.

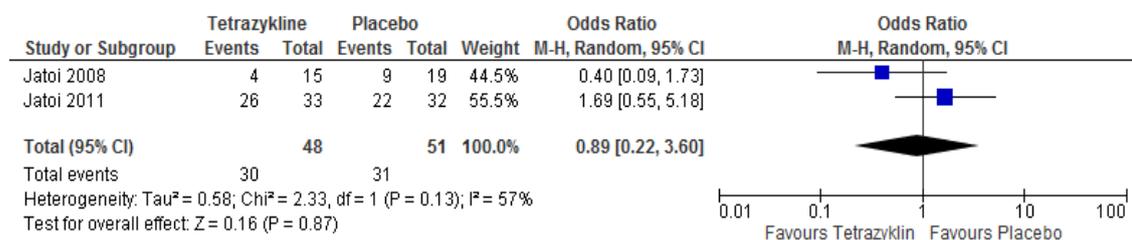


Abbildung 8: PPA der Inzidenz von Rash  $\geq$  Grad 2 nach 8 Wochen

Auch die ITT dieses Outcomes ergab keinen statistisch signifikanten Effekt (OR: 0,79; 95 % KI: 0,17-3,75) bei moderater Heterogenität ( $I^2 = 69\%$ ) (Abbildung 9).

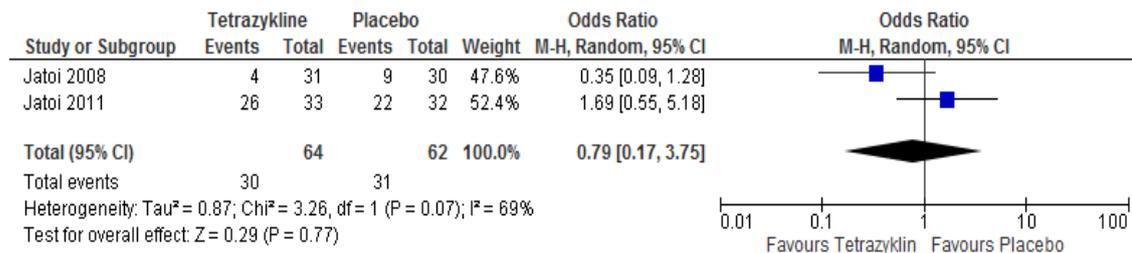


Abbildung 9: ITT der Inzidenz von Rash  $\geq$  Grad 2 nach 8 Wochen

Die Therapie mit Minocyclin über acht Wochen zeigte bei Scope et al. lediglich nach vier Wochen eine signifikante Reduktion der „face lesion counts“ der Interventionsgruppe mit einer mittleren Anzahl von 49 Läsionen (MD: -49,20; 95 % KI: -95,96 – (-2,44)) (Abbildung 10). Nach acht Wochen war kein signifikanter Unterschied mehr festzustellen (MD: 1,70; 95 % KI: -32,56-35,96).

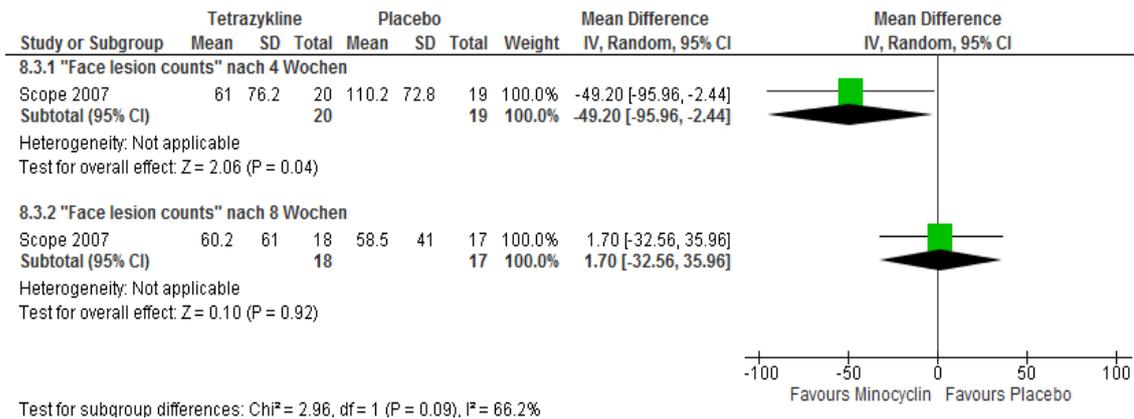


Abbildung 10: PPA der "Face lesion counts" unter Minocyclin-Therapie

Die ITT unter dem Gesichtspunkt der „Face lesion counts“ nach vier und nach acht Wochen unter Minocyclin-Therapie ergab gleiche Ergebnisse wie die Per-Protocol-Analyse (MD: 49,20; 95 % KI: -91,36-(-7,04) nach vier Wochen und MD: 1,70; 95 % KI: -27,70-31,10 nach acht Wochen), allerdings mit präziseren Konfidenzintervallen aufgrund der höheren Patientenzahl (Abbildung 11).

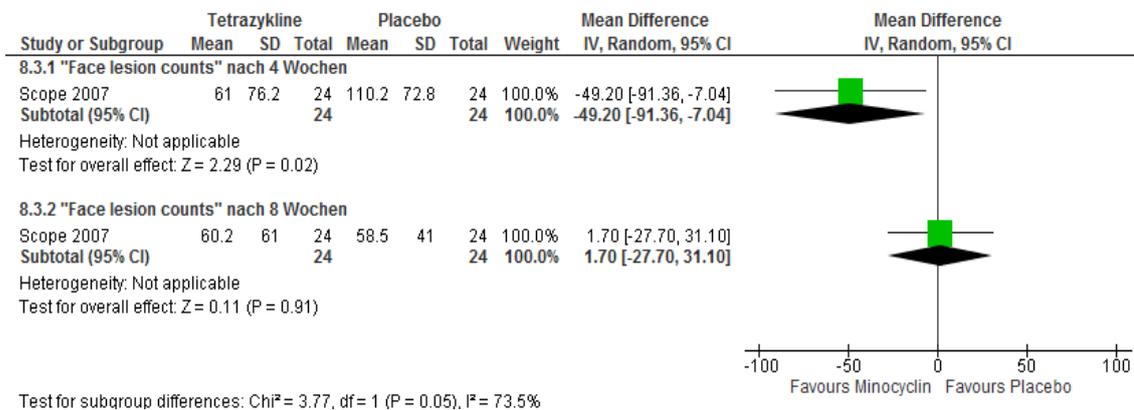


Abbildung 11: ITT der "Face lesion counts" unter Minocyclin-Therapie

In der Studie von Arrieta et al. fand keine Placebo-Kontrolle statt und die Bewertung des Rashs wurde mithilfe der NCI-CTCAE V. 4.0 durchgeführt. Dieser Bewertungsscore unterscheidet sich von der Vorgängerversion (NCI-CTCAE V. 3.0), der einen Ausschlag mit einer Ausbreitung von mindestens 50 % der Körperoberfläche als einen Rash Grad 3 definierte, während in der NCI-CTCAE V. 4.0 bereits ein Ausschlag mit Befall von mehr als 30 % der Körperoberfläche als Rash Grad 3 angesehen wird. Daher konnte die Studie von Arrieta et al. nicht mit den anderen gepoolt werden: Unter Tetrazyklinhydrochlorid zeigte sich nach vier Wochen Intervention sowohl eine Inzidenz-Reduktion vom allgemeinen Rash (OR: 0,26; 95 % KI: 0,11-0,64) als auch vom Rash ≥ Grad 2 (OR: 0,33; 95 % KI: 0,12-0,92) (Abbildung 12).

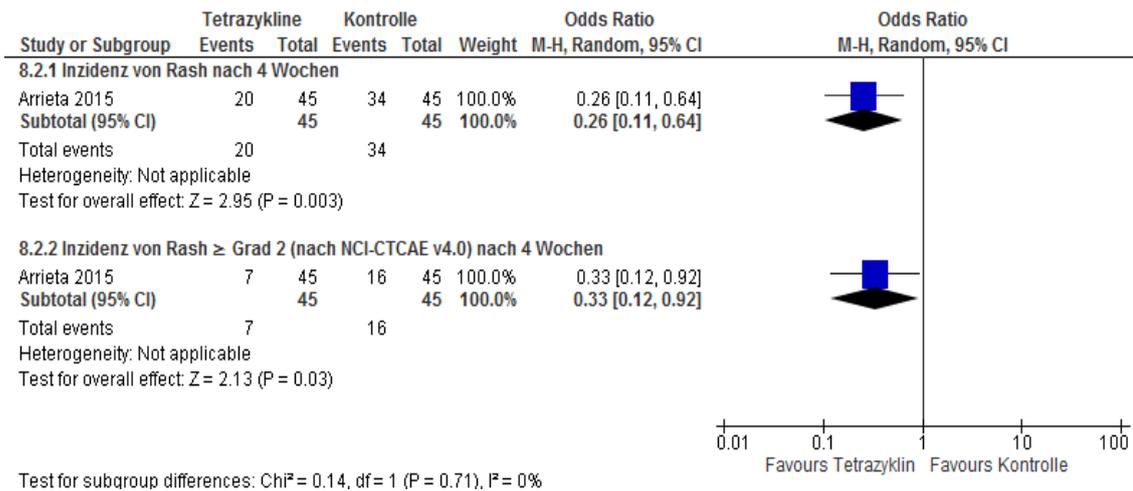


Abbildung 12: PPA der Inzidenz von Rash unter Tetrazyklin-Prävention

Dieser statistisch signifikante Effekt konnte auch in der ITT bestätigt werden (OR: 0,36; 95 % KI: 0,16-0,78 im Rash aller Schweregrade und OR: 0,36; 95 % KI: 0,13-0,97 im Rash ≥ Grad 2) (Abbildung 13).

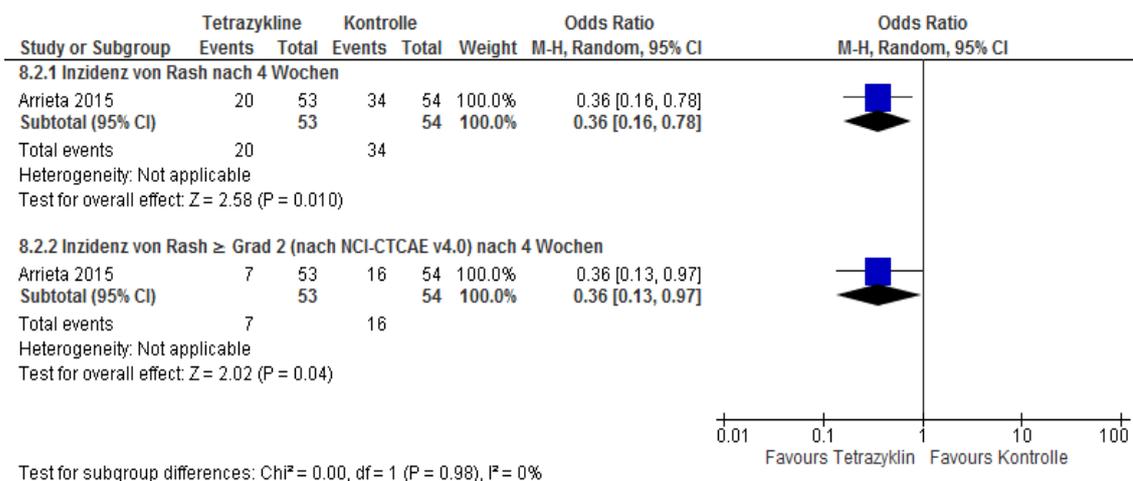


Abbildung 13: ITT der Inzidenz von Rash unter Tetrazyklin-Prävention

Die Tazaroten-Therapie bei Scope et al. zeigte nach vier Wochen bei 34 Patienten (87 %) keinen Unterschied des Rash-Schweregrades zwischen der behandelten und der nicht behandelten Seite des Gesichtes; in vier Fällen wurde der Hautausschlag auf der Tazaroten-Seite sogar als stärker beurteilt. Zudem beendeten 14 Patienten (32,6 %) aufgrund lokaler Irritationen die Behandlung mit der Creme vorzeitig.

Nebenwirkungen durch die Gabe von Tetrazyklinen wurden in keiner der Studien beobachtet. Insgesamt ist ein positiver Effekt unter Tetrazyklin-Behandlung im Hinblick auf die Reduktion des Schweregrades des Rashs (Rash ≥ Grad 2) unter der Antibiotikagabe festzustellen. Dieser positive Effekt ist u.a. auch auf die Ergebnisse der STEPP- [59] und der J-STEPP-Studie [64]

zurückzuführen, die im Unterpunkt „Kombination verschiedener Therapeutika“ genauer erläutert und analysiert werden.

### **Sonnencreme**

#### *Beschreibung und Evidenzklassifizierung*

Der präventive Einsatz von Sonnencreme zur Vorsorge von EGFR-induzierten Hautausschlägen wurde in einer randomisierten Studie mit Patienten mit unterschiedlichen Krebserkrankungen gefunden und ausgewertet (N = 110). Jatoi et al. (2010) intervenierte bei 54 Patienten mit einer Sonnencreme (Lichtschutzfaktor 60, zudem 7,5 % Titaniumdioxid und 7,5 % Zinkoxid) zweimal täglich an lichtexponierten Stellen am Körper (Gesicht, Brust, Extremitäten) für 28 Tage [58]. In gleicher Weise erhielten Patienten der Kontrollgruppe ein Placebo.

Als primärer Endpunkt wurde die Inzidenz von Rash nach vier und nach acht Wochen erfasst. Sekundäre Endpunkte waren die Inzidenz von Rash  $\geq$  Grad 2 (nach NCI-CTCAE V. 3.0) sowie das Auftreten von Nebenwirkungen durch die Intervention.

Da nur weniger als 80 % der Patienten die Studie bis zum Ende fortsetzten und hierbei Gruppenunterschiede zwischen den beiden Studienarmen bestanden (55 % der Interventionsgruppe und 73 % der Kontrollgruppe schlossen alle Komponenten der Studie ab), wurde die Evidenz aufgrund des möglichen resultierenden Selektionseffektes mit 1b- (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

#### *Ergebnisdarstellung*

Die Inzidenz des Gesamt-Rashs ergab sowohl nach vier Wochen (OR: 0,89; 95 % KI: 0,34-2,33) als auch nach acht Wochen (OR: 1,17; 95 % KI: 0,48-2,82) keinen signifikanten Vorteil durch die Behandlung mit Sonnencreme (*Abbildung 14*).

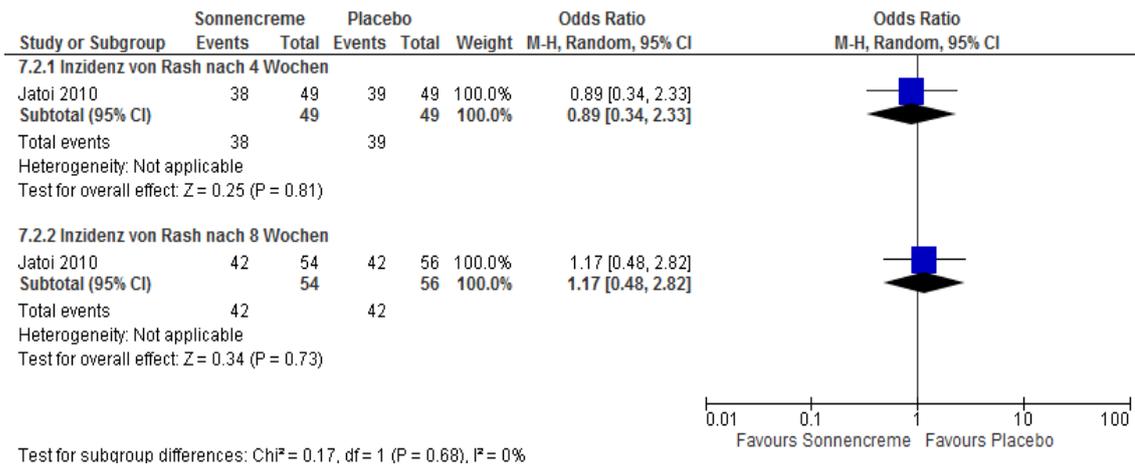


Abbildung 14: PPA der Inzidenz von Rash nach Sonnencreme-Prophylaxe

Auch in der ITT gab es keinen statistisch signifikanten Effekt zwischen den beiden untersuchten Gruppen (OR: 1,04; 95 % KI: 0,46-2,34) (Abbildung 15).

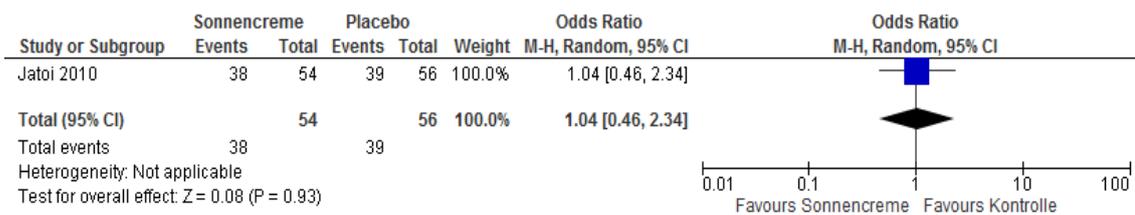


Abbildung 15: ITT der Inzidenz von Rash nach 4 Wochen Sonnencreme-Prophylaxe

Das Auftreten von Rash  $\geq$  Grad 2 nach vier Wochen bei Patienten der Interventionsgruppe zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe (OR: 0,47; 95 % KI: 0,22-1,01) (Abbildung 16). Der Effekt tendierte allerdings stark in Richtung eines Behandlungsvorteils für die Intervention mit Sonnencreme. Nachdem vier Wochen keine Prophylaxe mehr durchgeführt wurde (acht Wochen nach Studienbeginn), war allerdings kein signifikanter Vorteil von Patienten mit Sonnencreme-Behandlung zu verzeichnen (OR: 0,59; 95 % KI: 0,28-1,26), jedoch blieb auch hier der positive Behandlungseffekt auf Seite der Sonnencreme-Behandlung.

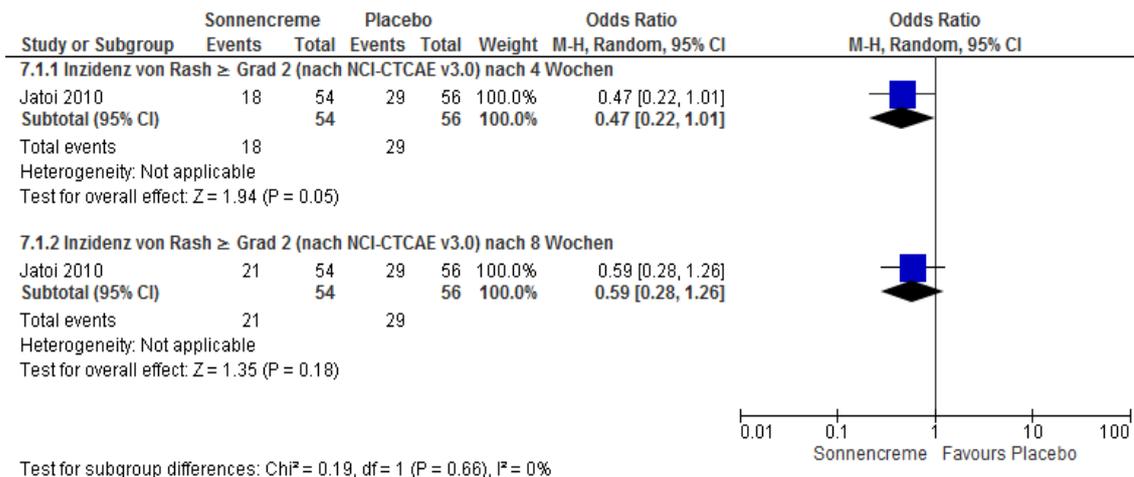


Abbildung 16: Inzidenz von Rash ≥ Grad 2 nach Sonnencreme-Prophylaxe

### Kombinationen verschiedener Therapeutika

#### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zwei randomisierte Studien (STEPP -Studie von Lacouture et al. 2010 und J-STEPP-Studie von Kobayashi et al. 2015), in denen verschiedene Therapeutika zur Prävention von Panitumumab-induzierten Hauttoxizitäten bei Patienten mit kolorektalem Karzinom zum Einsatz kamen, wurde gefunden und ausgewertet (N = 190) [59] [64]. Bei Lacouture et al. erhielten 48 Patienten über einen Zeitraum von sechs Wochen – beginnend einen Tag vor der ersten Panitumumab-Therapie – täglich Feuchtigkeitscreme auf verschiedene Stellen des Körpers, Sonnencreme (Lichtschutzfaktor 15 mit UVA- und UVB- Schutz) auf lichtexponierte Hautareale, bevor sie ins Freie gingen, abends 1 %-ige Hydrocortison-Creme auf unterschiedliche Stellen des Körpers sowie zweimal täglich 100 mg Doxycyclin als präventive Maßnahmen. Die übrigen 47 Patienten wurden reaktiv nach Auftreten von Hauttoxizitäten mit allen Therapeutika versorgt, die der Untersucher zur Behandlung als nötig erachtete; die jeweiligen Therapeutika konnten zu jedem Zeitpunkt innerhalb der sechs Wochen verabreicht werden. Zusätzlich konnten diese Patienten Sonnencreme und Feuchtigkeitscreme nutzen, wann immer sie es wünschten. Die japanische J-STEPP-Studie orientierte sich methodisch an der Arbeit von Lacouture. 47 Patienten erhielten hier für acht Wochen die präventive Behandlung, bestehend aus Feuchtigkeitscreme und 0,5 %-iger Hydrocortisoncreme zweimal täglich auf verschiedene Körperpartien, Sonnencreme (Lichtschutzfaktor 25 mit UVA- und UVB-Schutz) auf lichtexponierte Hautareale bevor die Patienten außer Haus gingen, sowie täglich 100 mg Minocyclin. Die 48 reaktiv behandelten Patienten konnten ebenfalls Feuchtigkeitscreme oder Sonnencreme nutzen, wenn sie es forderten. Im Gegensatz zur STEPP-Studie wurde bei

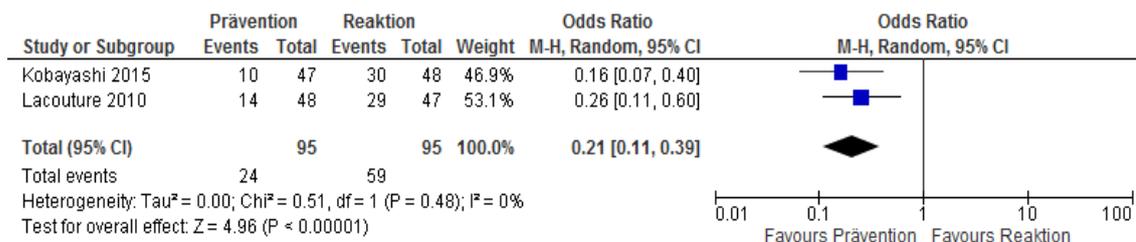
Kobayashi et al. zusätzlich zur nicht verblindeten Bewertung noch ein zentraler Review der Hauttoxizitäten und ihrer Schweregrade mittels eines verblindeten Dermatologen (via Fotografien der Haut der Patienten) durchgeführt.

Der primärer Studienendpunkt beider Arbeiten wurde als Inzidenz von Hauttoxizitäten (wie beispielweise akneiformer Dermatitis, pustulöser Rash, Pruritus etc.)  $\geq$  Grad 2 (nach NCI-CTCAE V. 3.0) nach sechs Wochen erfasst. Sekundäre Endpunkte bei Kobayashi et al. waren unter anderem die Inzidenz schwerer Hauttoxizitäten im zentralen Review sowie die Zeit bis zum ersten Auftreten selbiger.

Aufgrund fehlender Verblindung und des Verzichts eines Placebo-Kontrolle und eines daraus resultierenden Durchführungs- und Beobachtungsbias wurden beide Studien mit dem Evidenzlevel 1b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

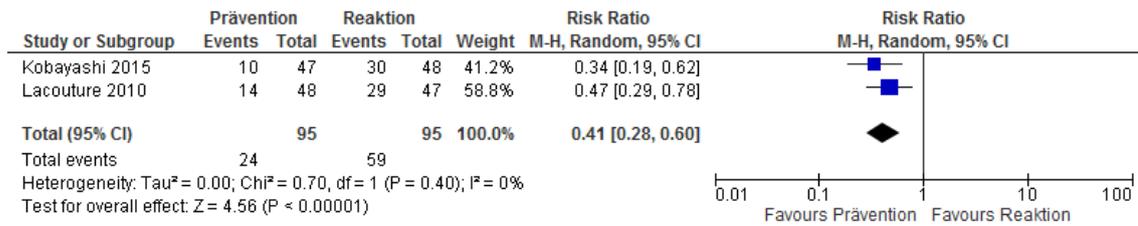
### Ergebnisdarstellung

Da beide Studien annähernd die identische Kombinationstherapie verwendeten und die Bewertung nach demselben Grading-System vorgenommen wurde, konnten sie gemeinsam gepoolt werden. Die Kombination verschiedener Therapeutika verringerte signifikant das Auftreten von Panitumumab-induzierten Hauttoxizitäten  $\geq$  Grad 2 in der Präventionsgruppe gegenüber der Reaktionsgruppe (OR: 0,21; 95 % KI: 0,11-0,39) bei einer sehr geringen statistischen Heterogenität von  $I^2 = 0\%$  (Abbildung 17).



**Abbildung 17: Inzidenz von Hauttoxizitäten  $\geq$  Grad 2**

Die Berechnung des relativen Risikos ergab einen Wert von 0,41 (95 % KI: 0,28-0,60) (Abbildung 18). Während unter reaktiver Therapie 62 % der Patienten eine kutane Nebenwirkung  $\geq$  Grad 2 entwickelten, konnte mithilfe einer präventiven Behandlung der Anteil auf 25 % gesenkt werden.



**Abbildung 18: RR der Inzidenz von Hauttoxizitäten  $\geq$  Grad 2**

Des Weiteren konnten die erhobenen Ergebnisse bezüglich der Inzidenz von Hauttoxizitäten  $\geq$  Grad 2 durch den zentralen Review in der J-STEPP-Studie bestätigt werden (18,6 % vs. 50,0 %; RR: 0,37; 95 % KI: 0,19- 0,74; p = 0,002). Die Konkordanzrate der Hauttoxizitäten – gradiert als  $<$  Grad 2 bzw.  $\geq$  Grad 2 – zwischen der Beurteilung des Untersuchers und des zentralen Reviews lag bei 66 von 87 (75,9 %). Bei Kobayashi et al. wurde zudem die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hauttoxizität  $\geq$  Grad 2 in der präventiven Gruppe nicht erreicht, während sie in der reaktiven Gruppe bei 3,2 Wochen lag.

Allgemein wurden bei Lacouture et al. als häufigste Hauttoxizitäten unter Panitumumab-Therapie akneiforme Dermatitis (77 % der Präventionsgruppe vs. 85 % der Reaktionsgruppe; RR: 0,91; 95 % KI: 0,75-1,00), Pruritus (63 % vs. 68 %; RR: 0,92; 95 % KI: 0,68-1,23), pustulöser Rash (27 % vs. 40 %; RR: 0,67; 95 % KI: 0,38-1,20) sowie Paronychien (17 % vs. 36 %; RR: 0,46; 95 % KI: 0,22-0,96) verzeichnet. Auch bei Kobayashi et al. führte der akneiforme Rash die Reihe der Nebenwirkungen an (76,1 % vs. 81,3 %; RR: 0,94; 95 % KI: 0,77-1,16).

### Niacinamid-Creme

#### *Beschreibung und Evidenzklassifizierung*

Die präventive Verwendung einer lipophilen und Niacin-haltigen Creme gegen Zytostatika-induzierte Hauttoxizitäten und zur Verbesserung der Lebensqualität unter Zytostatika-Therapie bei Krebspatientinnen wurde in einer randomisierten multizentrischen Cross-over-Studie von Wohlrab et al. (2010) gefunden und ausgewertet (N = 95) [61]. Ein Teil der Patienten (N = 46) erhielt über sechs Wochen – ab dem ersten Tag der Chemotherapie - zweimal täglich ein Testpräparat (lipophile Creme mit 4 % Niacinamid, Sheabutter und Quellwasser) auf den gesamten Körper. Anschließend erfolgte eine Standardpflege der Haut (üblicher Körperschutz der Patienten in individueller Quantität und Frequenz) für weitere sechs Wochen. Der andere Teil der Patienten wurde zuerst mit der Standardpflege und im Anschluss mit der Niacin-haltigen Creme behandelt.

Der primäre Endpunkt wurde als klinische Relevanz der präventiven Behandlung mit dem Testpräparat erfasst und mittels des „Dermatology Life Quality Indexes“ (DLQI) ausgewertet. Als

sekundäre Endpunkte wurden die Inzidenz von Pruritus, Hauttrockenheit und -irritationen (mittels VAS) definiert.

Die Studie wurde mit dem Evidenzlevel 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet, da ausschließlich weibliche Patienten eingeschlossen wurden und ein relativ hohes Drop-Out (21 von 95 Patienten) bestand.

#### *Ergebnisdarstellung*

Es zeigten sich zwischen der Behandlung mittels Testpräparat und der Standardpflege nach 6 Wochen keine signifikanten Unterschiede im DLQI. Im Unterpunkt „symptoms and feelings“ des DLQI konnte eine signifikante Überlegenheit der Niacin-Creme gegenüber der Standardpflege sowohl nach vier Wochen ( $p = 0,006$ ) als auch zwei Wochen nach dem Crossover ( $p = 0,049$ ) festgestellt werden. Zudem zeigte sich nach sechs Wochen Behandlung ein signifikanter Vorteil des Testpräparates gegenüber der Standardpflege im Hinblick auf Pruritus ( $p = 0,034$ ), Trockenheit ( $p = 0,002$ ) und Irritationen der Haut ( $p = 0,0312$ ).

Von den 21 Patienten, die die Studie nicht beendeten, gaben 5 Patienten (24%) allgemeine Beschwerden durch die Creme und 6 weitere (29 %) einen unangenehmen Geruch des Testpräparates an.

#### **Evozac® Haut-Spray**

##### *Beschreibung und Evidenzklassifizierung*

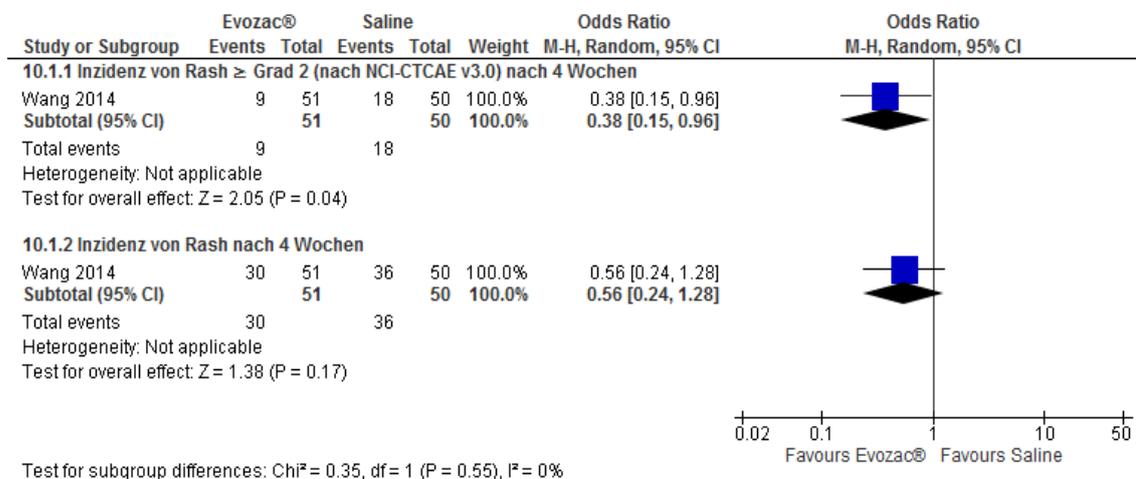
Der Einsatz von Evozac® Haut-Spray (beinhaltet Evaux Thermalquellen-Wasser, Polysorbate 20, Phenoxyethanol, Zinc-Gluconat, Caprylyl-Glycol und Chlorphenesin) zur Prävention von Gefitinib-induzierten kutanen Symptomen bei Patienten mit NSCLC (Stadium IIIB oder IV) wurde in einer randomisierten Studie von Wang et al. (2014) gefunden und ausgewertet (N = 118) [62]. Über vier Wochen – beginnend am Tag der ersten Gefitinib-Therapie – applizierten die 59 Patienten der Interventionsgruppe dreimal täglich Evozac® Haut-Spray (beinhaltet 2.20 mg/l Lithium) auf das Gesicht. Patienten der Kontrollgruppe erhielten über den gleichen Zeitraum eine physiologische Saline. Als primärer Studienendpunkt wurde die Differenz in der „total number of face lesions“ nach vier Wochen Behandlung festgelegt. Die Differenz der „total number of face lesions“ zu anderen Studienzeitpunkten, die Differenz des Rash-Schweregrades (ermittelt nach der NCI-CTCAE V. 3.0) sowie die Inzidenz Rash-assoziiertes Symptome (z.B. Juckreiz, Trockenheit, Hautirritationen) nach vier Wochen wurden als sekundäre Studienendpunkte erfasst.

Die Placebo-kontrollierte und doppelt verblindete Studie wurde mit dem Evidenzlevel 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

### Ergebnisdarstellung

Unter der präventiven Applikation von Evozac® Haut-Spray zeigten sich nach vier Wochen numerisch weniger „face lesions“ als bei Patienten mit Saline-Prophylaxe (durchschnittlich 6,18 vs. 8,02), allerdings ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,058$ ). Nach der ersten und dritten Behandlungswoche wurden für die Reduktion der „face lesions“ statistisch signifikante Werte für das Testpräparat gefunden (0,25 vs. 1,10 mit  $p = 0,031$  nach der ersten Woche und 6.67 vs. 12.26 mit  $p = 0,022$  nach der dritten Woche). Allerdings war dieser Effekt nach der zweiten Woche nicht signifikant (2.96 vs. 5.34;  $p = 0,088$ ).

Es konnte auch keine signifikante Reduktion von Rash aller Schweregrade nach vier Wochen Evozac®-Applikation verzeichnet werden (OR: 0,56; 95 % KI: 0,24-1,28). Die Abnahme des Rashes  $\geq$  Grad 2 im Vergleich zum Einsatz von normaler Saline war allerdings zu diesem Zeitpunkt statistisch signifikant (OR: 0,38; 95 % KI: 0,15-0,96) (Abbildung 19).



**Abbildung 19: PPA der Inzidenz von Rash nach vierwöchiger Evozac®-Applikation**

Der positive Effekt des Evozac® Haut-Sprays nach vier Wochen im Hinblick auf die Reduktion der Entwicklung von Hautauschlägen  $\geq$  Grad 2 war in der ITT nicht mehr statistisch signifikant (OR: 0,41; 0,17-1,01) (Abbildung 20), tendierte aber immer noch stark in Richtung des Testpräparates. Die Inzidenz von allgemeinem Rash unter der Hautspray-Prävention im Vergleich zur normalen Saline blieb ebenfalls nicht statistisch signifikant (OR: 0,66; 95 % KI: 0,32-1,37) bei gleichbleibender Tendenz.

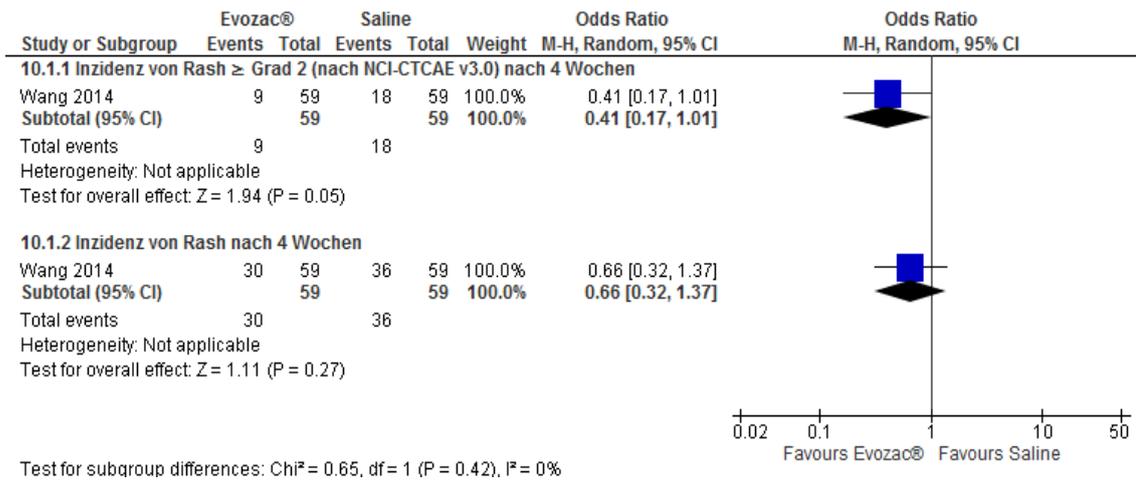


Abbildung 20: ITT der Inzidenz von Rash nach vierwöchiger Evozac®-Applikation

Unter dem Gesichtspunkt der Inzidenzreduktion Rash-assoziiertes Symptome konnte ein statistisch signifikanter Vorteil des Testpräparates nach vier Wochen Behandlung verzeichnet werden (OR: 0,31; 95 % KI: 0,11-0,83) (Abbildung 21).

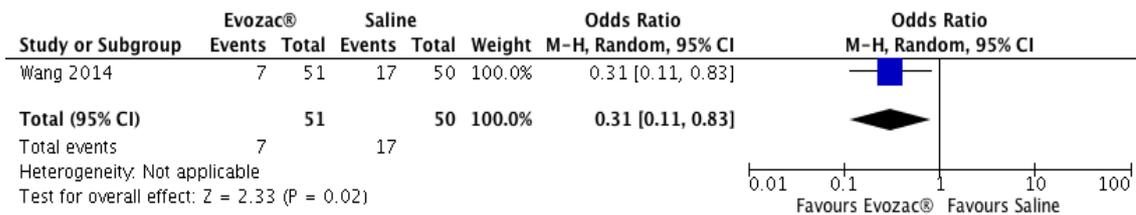


Abbildung 21: PPA der Inzidenz Rash-assoziiertes Symptome nach 4 Wochen Evozac®

Auch in der ITT spiegelte sich dieser Effekt wider (OR: 0,33; 95 % KI: 0,13-0,88) (Abbildung 22).

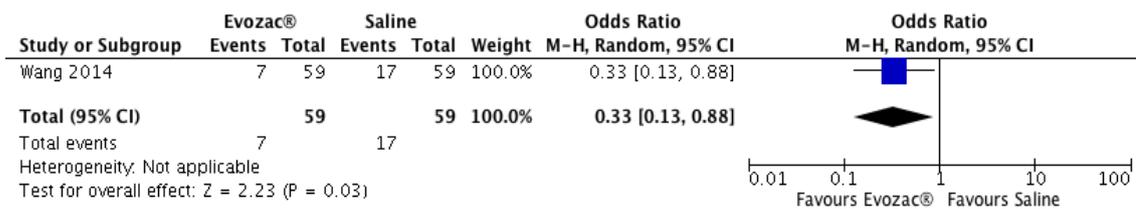


Abbildung 22: ITT der Inzidenz Rash-assoziiertes Symptome nach 4 Wochen Evozac®

#### 4.2.2 Therapie des EGFR-induzierten Rashes

##### Pimecrolimus-Creme

###### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zum Einsatz von Pimecrolimus-Creme zur Behandlung von Cetuximab-induziertem akneiformen Rash bei Patienten mit kolorektalem Karzinom Stadium IV wurde eine randomisierte Studie von

Scope et al. aus dem Jahr 2009 mit insgesamt 24 Patienten gefunden und ausgewertet [57]. Alle Patienten erhielten zweimal täglich über fünf Wochen eine 1 %-ige Pimecrolimus-Creme auf eine Gesichtshälfte – 12 Patienten auf die rechte, 12 auf die linke. Die jeweils nicht eingecremte Seite diente als Kontrolle. Als primärer Studienendpunkt wurde die „Difference in lesion counts“ zwischen behandelter und nicht behandelter Gesichtshälfte angegeben. Als sekundärer Studienendpunkt wurde die Differenz der Schwere des Hautausschlages zwischen behandelter und Kontrollseite des Gesichtes erfasst, sowie der globale Rash nach fünf Wochen mit dem Rash der Baseline verglichen.

Da die Studie nur wenige Patienten umfasste und eine Kontrolle durch Placebo sowie eine doppelte Verblindung fehlte, wurde sie mit dem Evidenzlevel 2b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

#### *Ergebnisdarstellung*

Nach fünf Wochen Behandlung mit Pimecrolimus-Creme zeigte sich eine signifikant höhere Reduktion der „face lesion counts“ auf der Interventionsseite als auf der Kontrollseite ( $p = 0,02$ ). Jedoch ergab die Bewertung der Schwere des Rashs zwischen den Gesichtshälften keinen signifikanten Unterschied. Insgesamt wurde eine beidseitige Abnahme der Stärke des Ausschlages zwischen Baseline und Woche fünf verzeichnet (zu Beginn 47,8 % Patienten mit Rash  $\geq$  Grad 2 vs. 19,4 % nach fünf Wochen). Die subjektive Bewertung Rash-assoziiertes Symptome (Hautbrennen, Trockenheit, Juckreiz und Rötung) durch die Patienten ergab zwar eine Abnahme des Anteils an moderater bis schwerer Symptome, jedoch ohne Favorisierung einer Gesichtshälfte.

#### **4.2.3 Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Alopezie**

In der Metaanalyse von Shin et al. aus dem Jahr 2015 wurden 17 Studien mit insgesamt 1098 Patienten (davon 616 als Intervention und 482 als Kontrolle) analysiert [66].

Dabei wurden folgende Substanzen verglichen: 2 % Minoxidil topisch (zwei Studien), „Scalp cooling“ (zehn Studien), „Scalp compression“ (eine Studie), „Scalp cooling + compression“ (drei Studien) und Rispenhirse (eine Studie). Shin et al. legte als primären Endpunkt seiner Metaanalyse das Versagen der jeweiligen Prävention fest, welches durch das Auftreten von Alopezie Grad III-IV (nach WHO) oder das Tragen einer Perücke definiert wurde. Wenn diese Definition abwich von den Kriterien in den Einzelstudien, wurden passende Daten zum festgelegten Endpunkt aus den Originalstudien extrahiert. Als sekundären Endpunkt wählte Shin et al. die Inzidenz von Nebenwirkungen durch die Intervention. Die Metaanalyse wurde mit dem

Evidenzlevel 2a (CEBM) und 2++ (SIGN) bewertet, da sie überwiegend Kohortenstudien inkludiert. Eine Intention-to-treat-Analyse wurde von Shin et al. zu den einzelnen Studien durchgeführt. Im Folgenden werden die Einzelstudien aus der Metaanalyse dargestellt:

## 2 % Minoxidil topisch

### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Die topische Anwendung von 2 % Minoxidil als Prävention von Doxorubicin-induzierter Alopezie wurde in der Metaanalyse von Shin et al. in zwei Studien gefunden und ausgewertet. In beiden Studien, in denen nur Frauen mit überwiegend Brustkrebs eingeschlossen waren, wurde zweimal täglich 2 % Minoxidil topisch verabreicht, beginnend 24 Stunden (Rodriguez et al. 1994, N = 48) [67] bzw. ein bis zwei Wochen (Granai et al. 1991, N = 10) [74] vor der ersten Chemotherapie. Die randomisierte Studie von Rodriguez et al. war Placebo-kontrolliert, wohingegen bei Granai et al. die nicht-behandelte Seite jeder Patientin als Kontrolle diente. Aufgrund der geringen Größe und der Vorselektion nur weiblicher Patienten wurde die Studie von Rodriguez et al. mit 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet. Sie besitzt eine stärkere externe Validität als die Studie von Granai et al., die weder randomisiert noch Placebo-kontrolliert war und deshalb mit 2b- (CEBM) und 2+ (SIGN) bewertet wurde.

### Ergebnisdarstellung

Aufgrund ähnlicher Interventionen und Outcomes konnten die beiden Studien gemeinsam gepoolt werden: es zeigte sich in keiner der beiden eine signifikante Reduktion in der Inzidenz von Alopezie Grad III-IV oder des Tragens einer Perücke durch die präventive Gabe von topischem Minoxidil (OR: 0,81; 95 % KI: 0,22-2,93) und eine geringe Heterogenität der Behandlungseffekte ( $I^2 = 0\%$ ) (Abbildung 23).

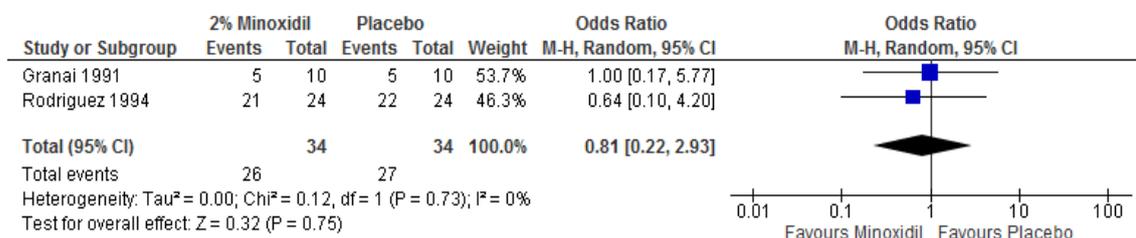
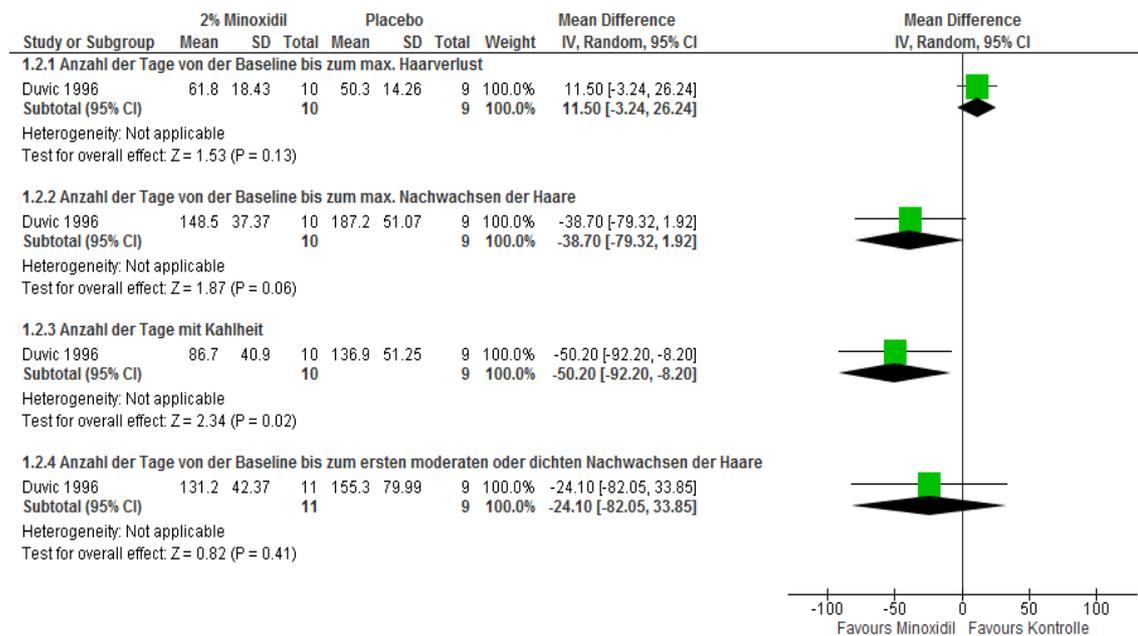


Abbildung 23: Inzidenz von Alopezie Grad III/IV unter Minoxidil

Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass es unter der topischen Therapie mit 2 % Minoxidil-Lösung schneller zu einem erneuten Wachstum der Haare nach dem Haarverlust kommt. In einer kleinen randomisierten Studie von Duvic et al. (1996) wurden 20 Frauen mit Brustkrebs unter

unterschiedlichen Chemotherapien untersucht [68]: In der Interventionsgruppe (N = 11) wurde zweimal täglich 1 ml Minoxidil 2 % während und bis 4 Monate nach der Chemotherapie appliziert. Die Minoxidil-Gruppe hatte dabei im Vergleich zur Kontrollgruppe unter Placebo ein längeres mittleres Zeitintervall bis zum kompletten Haarausfall von 11,5 Tagen (95 % KI: -3,24-26,24) (*Abbildung 24*) und ein kürzeres Zeitintervall vom Start der Therapie bis zum kompletten erneuten Haarwachstum (MD: -38,70 Tage; 95 % KI: -79,32-1,92) sowie bis zum ersten moderaten bzw. dichten Nachwachsen der Haare (MD: -24,10 Tage; 95 % KI: -82,05-33,85). Jedoch sind diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant. Allerdings reduzierte sich die mittlere Anzahl der Tage mit Kahlheit statistisch signifikant unter den Patienten mit Minoxidil-Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe (MD: -50,20; 95 % KI: -92,20-(-8,20)).



**Abbildung 24: PPA der Entwicklung des Haarwachstums unter 2 % Minoxidil**

Bei der Intention-to-treat-Analyse ergaben sich sehr ähnliche Werte mit gleichem Effekt, da lediglich ein Patient der Interventionsgruppe zuvor in der Per-Protocol-Analyse zu 3 Endpunkten ausgeschlossen wurde (*Abbildung 25*).

Da das mittlere Patientenalter in der Interventionsgruppe niedriger ist als in der Vergleichsgruppe (44 vs. 53 Jahre), könnte aufgrund von schneller wachsendem Haar bei jüngeren prämenopausalen Frauen in dieser Studie ein Verteilungsbias vorliegen, der für die positiven Effekte des Therapeutikums verantwortlich wäre.

In beiden Patientengruppen fanden sich zudem Nebenwirkungen in Form von Pruritus (36,4 % in der Interventionsgruppe vs. 88,8 % in der Kontrollgruppe; RR: 0,41; 95 % KI: 0,18-0,92),

Kopfhautfollikulitis (18,2 % vs. 33,3 %; RR: 0,55; 95 % KI: 0,11-2,59) und Haarwachstum im Gesicht (45,5 % vs. 33,3 %; RR: 1,36; 95 % KI: 0,44-4,21).

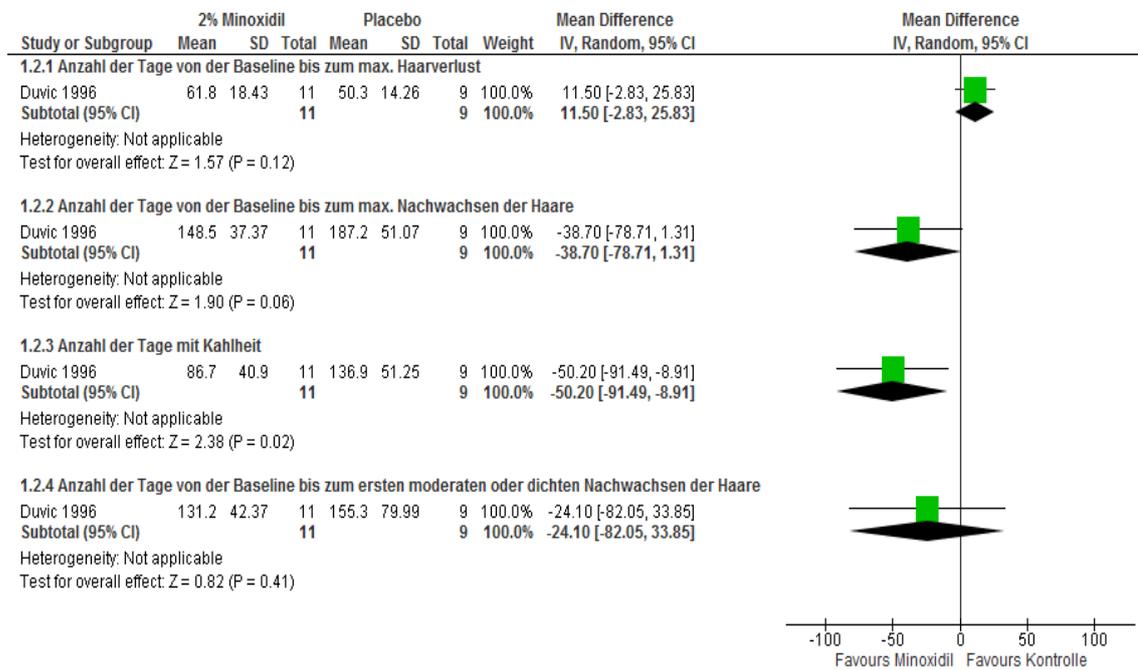


Abbildung 25: ITT der Entwicklung des Haarwachstums unter 2 % Minoxidil

## Scalp cooling

### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Scalp cooling zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Alopezie wurde bei Shin et al. in zehn Studien gefunden und ausgewertet (N = 818). Die Patienten, überwiegend Frauen, waren größtenteils an Brustkrebs erkrankt und wurden mit unterschiedlichen Chemotherapie-Regimen behandelt. In allen Studien erhielt die Interventionsgruppe Cooling caps und die Kontrollgruppe keine spezielle Behandlung zur Alopezie-Prävention.

Unterschiede fanden sich in der Dauer des Scalp coolings zwischen den einzelnen Studien: Villani et al. (1986, N = 36) intervenierte 20 Minuten vor bis 30 Minuten nach CTX [75], Robinson et al. (1987, N = 32) 15-20 Minuten vor bis 45 Minuten nach CTX [76], Parker et al. (1987, N = 14) 10 Minuten vor bis 60 Minuten nach CTX [77], Giaccone et al. (1988, N = 39) 10 Minuten vor bis 30 Minuten nach CTX [78], Macduff et al. (2003, N = 30) 15 Minuten vor bis 45 Minuten nach CTX [70], Kargar et al. (2011, N = 63) 15 Minuten vor CTX bis zum Ende der Therapie [79], van den Hurk et al. (2012, N = 85) 30 Minuten vor bis 90 Minuten nach CTX [80] und Betticher et al. (2013, N = 238) 15 Minuten vor bis 90 Minuten nach CTX [81]. Peck et al. (2000, N = 15) intervenierte stets zwei Stunden und 10 Minuten [82] und Mols et al. (2009, N = 266) gab keine genaueren Informationen über die Dauer des Scalp coolings an [83].

Drei der zehn erfassten Studien sind randomisiert (Parker et al., Giaccone et al., MacDuff et al.). Von diesen wurde die Evidenz der Studie von MacDuff et al. aufgrund der sehr kleinen Studiengröße, der Vorselektion nur weiblicher Personen und des Fehlens einer Kontrolle durch Placebo mit der Evidenzstufe 2b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet. Da die Studien von Parker et al. und Giaccone et al. ähnlich aufgebaut sind, entspricht deren Evidenz der von MacDuff et al. Die sieben klinisch kontrollierten Studien zeigen zwar zum Teil eine umfangreichere Studiengröße, jedoch fehlt ihnen die Randomisierung, sodass ihre Evidenz mit 2b- (CEBM) und 2+ (SIGN) bewertet wurde.

### Ergebnisdarstellung

Da die Interventionen ähnlich waren und ein gemeinsamer Endpunkt gefunden wurde, konnten die zehn Studien gemeinsam gepoolt werden:

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion in der Inzidenz von Alopezie Grad III-IV oder des Tragens von Perücken unter der präventiven Behandlung durch Scalp cooling (OR: 0,11; 95 % KI: 0,07-0,17) bei einer niedrigen Heterogenität von  $I^2 = 8\%$  (Abbildung 26). Somit reduzierte sich unter der Intervention die Inzidenz von schwerer Alopezie im Vergleich zu keiner Behandlung um absolut 45 % (95 % KI: -0,57-(-0,34)) (Abbildung 27). Häufig beobachtete Nebenwirkungen waren unerträgliche Kälte und Kopfschmerzen mit Inzidenzraten zwischen 4,0 % und 33,3 %.

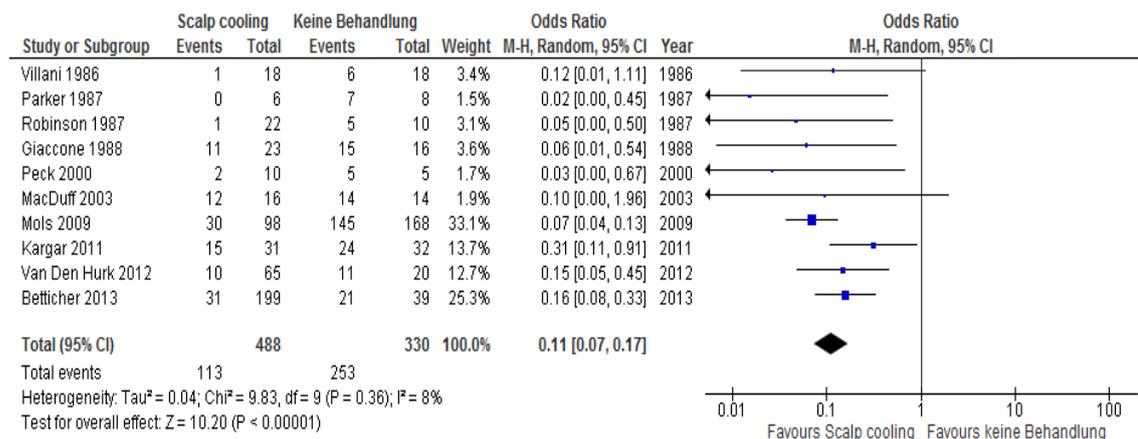


Abbildung 26: Inzidenz von Alopezie Grad III/IV unter Scalp cooling

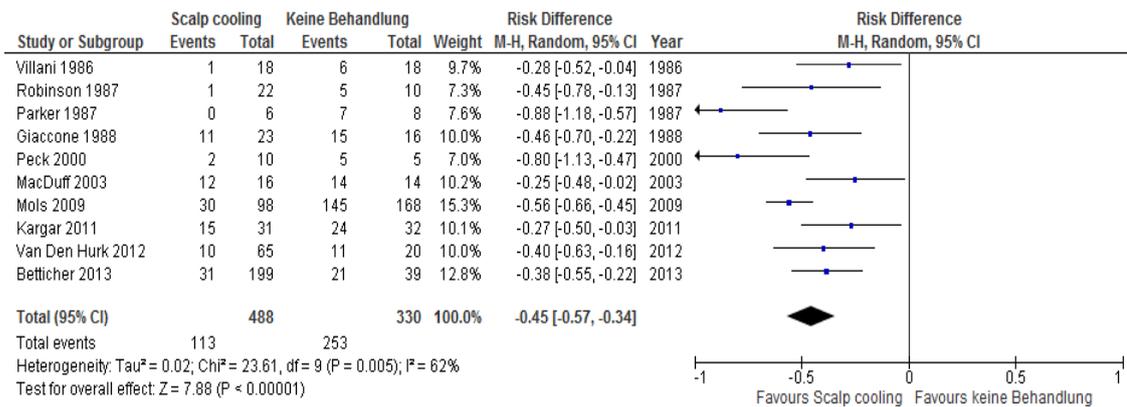


Abbildung 27: RD der Inzidenz von Alopezie Grad III/IV unter Scalp cooling

In einem weiteren systematischen Review zum Thema Scalp cooling von Grevelman et al. wurden mehr als 3232 Patienten aus 53 Publikationen und drei persönlichen Kommunikationen eingeschlossen, von denen sieben randomisierte Studien waren [65]. Von diesen sieben randomisierten Studien waren sechs ebenfalls Teil der Metaanalyse von Shin et al. - drei unter dem Punkt „Scalp cooling“ (Giaccone et al. von 1988 [78], Macduff et al. von 2003 [70] und Parker et al. von 1987 [77]) sowie drei bei „Scalp cooling + Scalp compression“ (Edelstyn et al. von 1977 [84], Kennedy et al. von 1983 [85] und Satterwhite et al. von 1984 [86]); die letzte in Grevelmans Metaanalyse eingeschlossene randomisierte Arbeit stammte von Ron et al. aus dem Jahr 1997 [87]. Die zwei nicht randomisierten Studien von Villani et al. von 1986 [75] und Peck et al. von 2000 [82] waren ebenfalls Teil beider Übersichtsarbeiten.

Grevelman et al. wählte als primären Studienendpunkt den guten Haarerhalt, der entweder als Alopezie Grad 0-2 (nach WHO), fehlende Verwendung einer Perücke oder „good hair preservation“ (unabhängig vom Grad der Alopezie) festgelegt wurde. Nebenwirkungen des Scalp coolings und das Auftreten von Kopfhautmetastasen waren sekundäre Endpunkte dieses systematischen Reviews.

Eine gemeinsame Analyse der Daten war schwierig, da die Chemotherapie-Regimen sowie die Arten der Kopfhautkühlung (Eis-, Gelkappen oder Kühlmaschinen) stark variierten. Die Evidenz des Reviews wurde aus diesem Grund mit 2a (CEBM) und 2- (SIGN) bewertet.

In sechs der sieben randomisierten Studien fand sich ein signifikanter Vorteil für die Kopfhautkühlung im Blick auf den Haarerhalt. Bei den nicht-randomisierten Studien zeigten 13 von 14 im Vergleich zu historischen Kontrollen Vorteile in bestimmten Indikationen. Auch dabei wurde die Kopfhautkühlung generell gut toleriert mit Kopfschmerzen als wichtigste Nebenwirkung, selten klaustrophobische Gefühle. Positive Ergebnisse waren dabei insbesondere unter einer Chemotherapie mit Anthracyclinen oder Taxanen zu verzeichnen, in

der Kombination der beiden Substanzen (z.B. Epirubicin + Docetaxel) mit weniger Effekt (Macduff et al., 2003).

Nur bei wenigen Studien wurden mögliche Spätfolgen untersucht. So fanden Grevelman et al. nur bei 24 von insgesamt 58 Studien (inklusive zweier Studien mit jeweils nur einem Patienten) eine Nachuntersuchung bezüglich der Frequenz von Kopfhautmetastasen. 16 der 24 Studien fanden in der Folge keine Kopfhautmetastasen. In sechs Studien wurde über Kopfhautmetastasen bei neun Patienten berichtet. Bis heute ist also nicht abschließend geklärt, ob die Kopfhautkühlung eine Metastasierung in diesem Gebiet begünstigt. Die berichtete Häufigkeit ist allerdings so niedrig, dass ein Zusammenhang mit der Kopfkühlung eher unwahrscheinlich scheint.

Trotz gleicher eingeschlossener randomisierter Studien unterschieden sich die Angaben zu den Einzelstudien zwischen Grevelman et al. und Shin et al. bezüglich der ausgewerteten Patienten. Während Shin et al. bspw. insgesamt 39 Probanden in der Giaccone et al.- Studie festhielt, waren es bei Grevelman et al. lediglich 35 bei der gleichen Studie. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die fehlende Berücksichtigung von Drop-Outs und damit die Verwendung einer Intention-to-treat-Analyse bei Shin et al. sein, wohingegen bei Grevelman et al. eine Per-Protocol-Analyse durchgeführt wurde. Ebenso unterscheiden sich die beiden systematischen Reviews hinsichtlich der Beschreibung der eingesetzten Intervention. Grevelman et al. gibt lediglich „Scalp cooling“ als Intervention bei Edelstyn et al., Kennedy et al. und Satterwhite et al. an, wohingegen Shin et al. bei diesen drei Arbeiten die Intervention zu „Scalp cooling + compression“ differenziert.

### **Scalp compression**

#### *Beschreibung und Evidenzklassifizierung*

Eine Studie mit präventiver Scalp compression zur Vermeidung von Doxorubicin-induzierter Alopezie wurde in der Metaanalyse von Shin et al. gefunden und ausgewertet.

In der randomisierten Studie von Lovejoy et al. (1979, N = 6) erhielten onkologische Patienten der Interventionsgruppe vor, während und 15 Minuten nach Doxorubicin-Therapie Stauschläuche mit einem Druck von 50 mmHg über dem systolischen Blutdruck um den Kopf [88]. Patienten in der Kontrollgruppe wurden keiner zusätzlichen präventiven Behandlung unterzogen.

Die Evidenz der Studie von Lovejoy et al. wurde mit 4 (CEBM) und 3 (SIGN) bewertet aufgrund der sehr geringen Studienteilnehmerzahl und der fehlenden Kontrolle durch Placebo.

### Ergebnisdarstellung

Keine signifikante Reduktion der Inzidenz von Alopezie Grad III-IV oder des Tragens einer Perücke konnte unter präventiver Behandlung mittels Scalp compression gezeigt werden (OR: 0,24; 95 % KI: 0,01-8,62) (Abbildung 28).

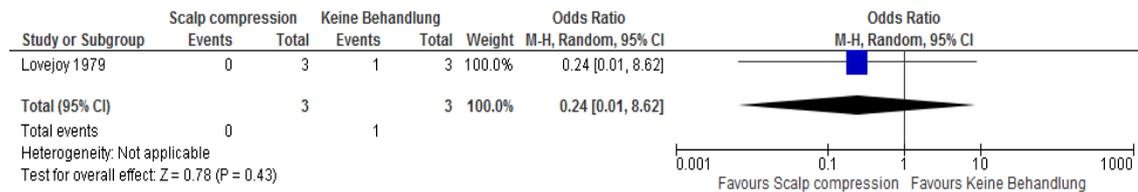


Abbildung 28: Inzidenz von Alopezie Grad III/IV unter Scalp compression

### Scalp cooling + Scalp compression

#### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Die Kombination aus Scalp cooling und Scalp compression zur Prävention von Doxorubicin-induzierter Alopezie wurde bei Shin et al. in drei Studien gefunden und ausgewertet (N = 122).

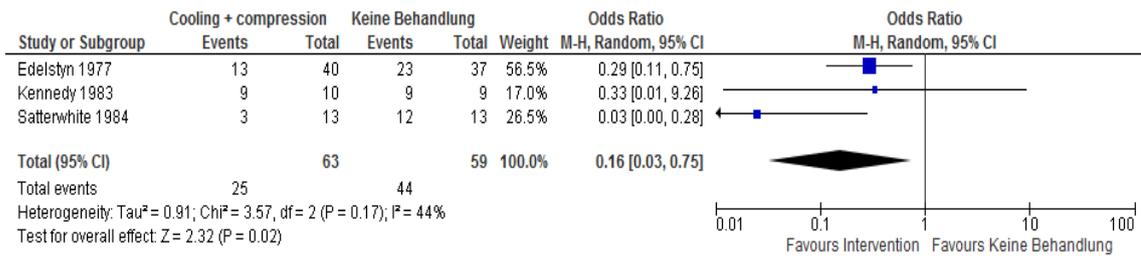
In allen drei randomisierten Studien wurden die Patienten mit Doxorubicin behandelt bei unterschiedlichen zu Grunde liegenden onkologischen Erkrankungen.

Die Interventionsgruppen von Edelstyn et al. (1977, N = 77) [84] und Kennedy et al. (1983, N = 19) [85] erhielten „Cooling caps“ und Kompressionsverbände (Edelstyn et al.) oder Stauschläuche (Kennedy et al.) 10 Minuten vor bis 30 Minuten nach der Behandlung, während bei Satterwhite et al. (1984, N = 26) [86] „Cooling caps“ und Stauschläuche 15 Minuten vor bis 60 Minuten nach der Behandlung zum Einsatz kamen. Die Kontrollgruppen aller Studien blieben ohne spezielle präventive Behandlung.

Die von Shin et al. zusammengetragenen Ergebnisse der Einzelstudien dienten als Vorlage zur Evidenzklassifizierung. Kennedy et al. und Satterwhite et al. wurden beide mit 2b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet, da ihre Studien nur sehr wenige Patienten einschlossen und nicht Placebo-kontrolliert waren. Edelstyn et al. konnte aufgrund größerer Patientenzahlen mit 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet werden.

### Ergebnisdarstellung

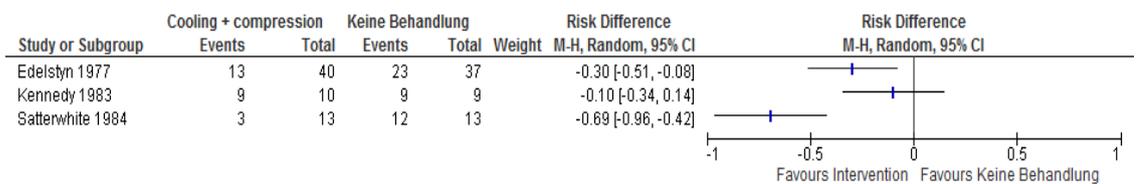
Die drei randomisierten Studien wurden aufgrund des gemeinsam gefundenen Endpunktes gepoolt:



**Abbildung 29: Inzidenz von Alopezie Grad III/IV unter Scalp cooling + Scalp compression**

Unter der präventiven Behandlung mit „Cooling caps“ kombiniert mit Kompressionsverbänden bzw. Stauschläuchen konnte eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Alopezie Grad III-IV oder des Tragens von Perücken gezeigt werden (OR: 0,16; 95 % KI: 0,03-0,75) bei moderater Heterogenität der Behandlungseffekte ( $I^2 = 44\%$ ) (Abbildung 29).

Die zusätzliche Betrachtung der Risikodifferenz erlaubt kein Pooling mehr der vorliegenden drei Studien aufgrund der erheblichen Heterogenität von  $I^2 = 81\%$  unter diesem Gesichtspunkt. Absolut reduzierte sich unter der Kombination von Kühlkappen und Kompressionsverbänden die Inzidenz, eine Alopezie Grad III-IV zu entwickeln oder eine Perücke zu tragen, um 30 % (95 % KI: -0,51(-0,08)) bei Edelstyn et al., um 10 % (95 % KI: -0,34-0,14) bei Kennedy et al. und um 69 % (95 % KI: -0,96(-0,42)) bei Satterwhite et al. (Abbildung 30). Zu beachten ist, dass bei Kennedy et al. ebenfalls eine absolute Reduktion der Inzidenz von schwerer Alopezie in der Kontrollgruppe möglich wäre, da der Effekt dieser Studie nicht signifikant ist.



**Abbildung 30: RD der Inzidenz von Alopezie Grad III/IV unter Scalp cooling + Scalp compression**

## Rispenhirse

### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zur Behandlung von Chemotherapie-induzierter Alopezie wurde eine Fall-Kontroll-Studie bei Shin et al. gefunden und ausgewertet, die echte Hirse (*Panicum miliaceum*) als präventive Maßnahme verwendete (N = 84). In dieser Studie von Gardani et al. (2007), die Patienten mit soliden Tumoren einschloss, erhielt die Interventionsgruppe (N = 28) 300 mg/d echte Hirse oral sieben Tage vor der ersten Chemotherapie bis zum Ende der Behandlung, während der Kontrollgruppe keine spezielle präventive Therapie zugeteilt wurde [89].

Mithilfe der von Shin et al. erfassten Daten zu der Studie von Gardani et al. wurde die Evidenzklassifizierung vorgenommen. Die kleine klinisch-kontrollierte Studie erhielt aufgrund der fehlenden Randomisierung und der nicht vorhandenen Kontrolle mit Placebo eine Bewertung mit dem Evidenzlevel 3b (CEBM) und 2- (SIGN).

### Ergebnisdarstellung

Echte Hirse als präventive Behandlung zeigte eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Alopezie Grad III-IV oder des Tragens einer Perücke (OR: 0,35; 95 % KI: 0,14-0,89) (Abbildung 31). Allerdings ist durch das Fehlen von Vergleichsstudien, der nicht vorhandenen Randomisierung und Placebo-Kontrolle sowie der geringen Patientenzahl, die mit Rispenhirse behandelt wurde (N = 28), das Ergebnis fraglich.

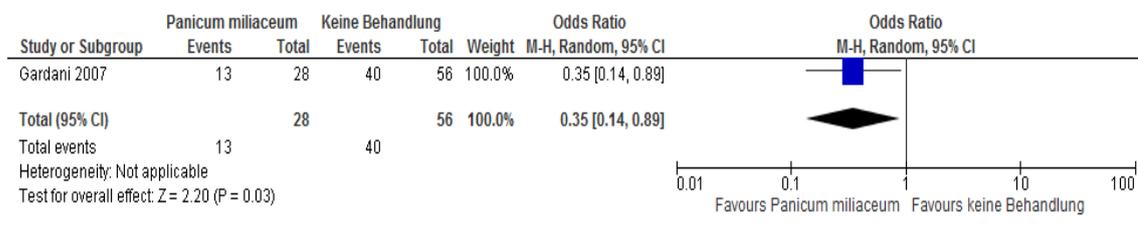


Abbildung 31: Inzidenz von Alopezie Grad III/IV unter *Panicum miliaceum*

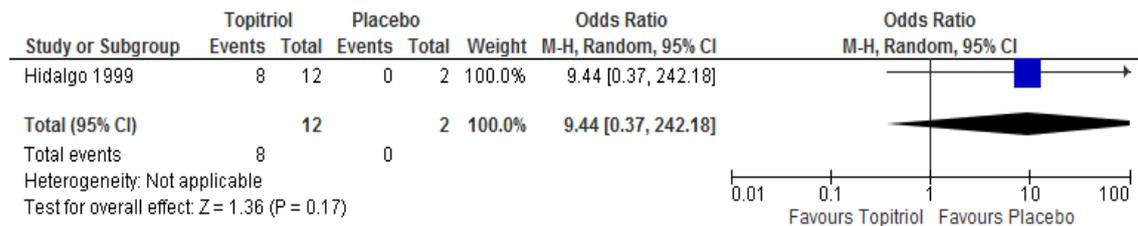
### Topitriol topisch

#### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Topitriol-Creme als präventive Maßnahme von durch Cyclophosphamid, Doxorubicin und 5-FU induzierter Alopezie wurde in einer Studie von Hidalgo et al. (1999) mit Brustkrebs-Patienten (N = 14) gefunden und ausgewertet [69]. Die Interventionsgruppe erhielt Topitriol-Creme unterschiedlicher Konzentration (500 oder 1000 µg täglich) für sieben Tage bis zum Beginn der Chemotherapie oder 2000 µg täglich für fünf Tage vor und nach Chemotherapie. Die Kontrollgruppe erhielt ein Placebo (500 oder 1000 µg täglich) für sieben Tage. Als primärer Studienendpunkt wurde die Inzidenz von Alopezie ≥ Grad 2 (nach der NCI-CTC) erfasst, als sekundäre Endpunkte die Inzidenz von durch die Intervention entstandener Dermatitis, systemischen Nebenwirkungen und Serum- und Urin-Calcium-Konzentrationen der Patienten. Die Studie wurde aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl, einer unzureichenden Randomisierung und fehlender Verblindung sowie der Änderung des Studienprotokolls während der Durchführung mit 4 (CEBM) und 3 (SIGN) bewertet.

*Ergebnisdarstellung:*

Sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe kam es zur Alopezie (Alopezie  $\geq$  Grad 2 nach der NCI-CTC). Zudem zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Dermatitis unter Topitriol (OR: 9,44; 95 % KI: 0,37-242,18), allerdings, aufgrund der geringen Fallzahl, ohne Signifikanz (Abbildung 32).



**Abbildung 32: Inzidenz von Dermatitis unter Topitriol-Behandlung**

Es wurden keine systemischen Nebenwirkungen oder Auffälligkeiten der Serum- oder Blut-Calcium-Werte festgestellt.

**„HAAIR“***Beschreibung und Evidenzklassifizierung*

Ein Computerprogramm zur psychischen Unterstützung von Krebspatientinnen mit Alopezie wurde in einer Studie von McGarvey et al. gefunden und ausgewertet (N = 45). Das Programm „Help with Adjustment to Alopecia by Image Recovery“ („HAAIR“) zur Simulation von Kahlheit und dem Tragen einer Perücke wurde der Interventionsgruppe zur Verfügung gestellt, die Kontrollgruppe nutzte einen Ressourcen-Raum mit Perücken. Primäres Outcome der Studie war die Akzeptanz und die einfache Handhabung des „HAAIR“-Systems. Als sekundäre Outcomes wurden die Differenz in der durch Alopezie verursachten Belastung (erfasst mit dem BSI-18, GSI und IHQ) und die Veränderung des Tumor-Copings festgelegt. Da die Studie nur eine geringe Patientenzahl umfasste, keine Verblindung erfolgte und der primäre Studienendpunkt die Kontrollgruppe nicht berücksichtigte, erfolgte die Bewertung mit dem Evidenzlevel 2b- (CEBM) und 1- (SIGN).

*Ergebnisdarstellung*

100 % der Patientinnen der Interventionsgruppe waren erfreut über die Nutzung des „HAAIR“-Systems. In der psychischen Belastung durch Alopezie zeigten sich im GSI keine signifikanten Differenzen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nach 3 Monaten (MD: -0.03; 95 % KI: -0.45-0.39).

Im IHQ stieg in der Kontrollgruppe nach dem Drei-Monats-follow-up die Belastung wieder (nach anfänglicher Abnahme bis zum Einsetzen der Alopezie), während sie in der Intervention weiter sank. Im Coping wurden keine signifikanten Veränderungen gefunden.

#### **4.2.4 Behandlung des Anti-EGFR-Therapie-induzierten Pruritus**

##### **Aprepitant**

###### *Beschreibung und Evidenzklassifizierung*

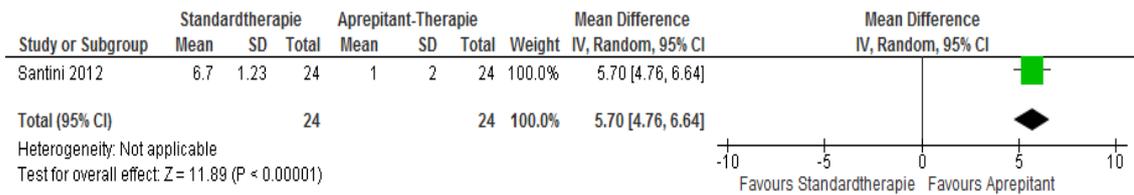
Aprepitant zum therapeutischen Einsatz von EGFR- oder TKI-induziertem Pruritus bei Patienten mit metastasierten soliden Tumoren und erstmaligem Auftreten von schwerem Pruritus (VAS-Score  $\geq 7$ ) wurde in einer Studie von Santini et al. (2012) untersucht (N = 45) [72]. 24 Patienten („refraktäre Gruppe“) mit schwerem Juckreiz und fehlender Besserung unter der Standardbehandlung (tägliche Einnahme von 25 mg Prednison oder 180 mg Fexofenadin für mindestens eine Woche) erhielten 125 mg Aprepitant am ersten Tag und 80 mg am dritten sowie am fünften Tag. In der Naiv-Gruppe (21 Patienten) wurde Aprepitant nach erstmaligem Auftreten von schwerem Pruritus nach dem gleichen Schema verabreicht, jedoch ohne vorherige Applikation einer anderen antipruriginösen Therapie.

Primäres Outcome der Studie war die Effektivität der Aprepitant-Therapie nach einer Woche, die mithilfe des VAS-Scores beurteilt wurde. Sekundäre Outcomes waren zum einen die Dauer der Effektivität dieser Therapie und zum anderen die Inzidenz von Nebenwirkungen durch das Medikament.

Da die prospektive Studie nur eine geringe Fallzahl umfasste, einarmig war und weder Randomisierung noch Verblindung erfolgten, erhielt sie als Bewertung das Evidenzlevel 3b (CEBM) und 2- (SIGN).

###### *Ergebnisdarstellung*

Die Patienten der refraktären Gruppe zeigten eine deutliche Reduktion der Pruritus-Intensität nach einwöchiger Behandlung mit Aprepitant um einen mittleren VAS-Score von 5,7 (95 % KI: 4,76-6,64) im Vergleich zur Standardtherapie, die bei dieser Patientengruppe vorher durchgeführt wurde (*Abbildung 33*).



**Abbildung 33: Pruritus-VAS-Score (MW) der refraktären Gruppe unter Aprepitant**

Die Patienten ohne vorherige antipruriginöse Therapie zeigten im Mittel eine Reduktion des Pruritus auf der VAS Skala von 7,90 (SD: 1,00) auf 0,57 (SD: 1,20) nach der Behandlung mit Aprepitant.

Der Vergleich der Schwere des Juckreizes nach der Behandlung mit Aprepitant zwischen der vorbehandelten und der naiven Patientengruppe ergab keinen Unterschied (MD: 0,43; 95 % KI: -0,52-1,38).

Die Pruritus-Intensität wurde in insgesamt 41 von 45 Fällen (91 %) um über 50 % reduziert. Während der Studienzeit von 90 Tagen trat bei 39 Patienten (87 %) der Pruritus nicht wieder auf. Des Weiteren wurden keine mit Aprepitant in Verbindung stehenden Nebenwirkungen festgestellt.

## 5 Diskussion

Die vorliegende Dissertation ist eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse, die einen Überblick veröffentlichter Literatur zu dem Thema supportive Maßnahmen von medikamentösen Antitumorthérapie-induzierten Hauttoxizitäten - im Genaueren von akneiformen Exanthem, Alopezie und Pruritus – geben soll. Dabei wurde die Dissertation im Rahmen der internationalen S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ als Teil des Leitlinienprogramms Onkologie angefertigt und fasst die präventiven bzw. therapeutischen Effekte der Einzelstudien, die mittels de novo Recherche gefunden wurden, zusammen und bewertet diese.

### 5.1 Diskussion der Methodik

Mittels einer umfangreichen Suchstrategie wurde in drei elektronischen Datenbanken (CENTRAL sowie MEDLINE über Pubmed und Ovid) nach Studien zur vorliegenden Fragestellung recherchiert; zudem erfolgte eine Handsuche, fokussiert auf fünf relevante Journals mehrerer Jahre nach noch potentiell fehlenden Arbeiten. Durch die umfassende Recherche ist mit einer Reduzierung des Publikationsbias-Risikos zu rechnen. Jedoch ist wie bei jeder Literaturrecherche davon auszugehen, dass Studien mit fehlendem sicheren Behandlungserfolg eher nicht veröffentlicht werden und deren Ergebnisse somit nicht in die Studiendarstellung und –bewertung einfließen können [90]. Des Weiteren ist eine mögliche Verzerrung den Tatsachen zu schulden, dass nur nach Studien in englischer oder deutscher Sprache gesucht wurde („Language bias“) und einige Arbeiten, die nur in unbekannteren kleinen Journals oder anderen Sprachen publiziert worden sind, nicht unbedingt in den durchsuchten elektronischen Datenbanken aufgetaucht sein müssen („Database bias“) [90]. Die Detektion von möglichen Publikations-Bias mithilfe eines Funnel Plots konnte aufgrund des geringen Studienumfanges zu den einzelnen supportiven Maßnahmen nicht erfolgen. Für die Metaanalyse wurde überwiegend auf randomisierte Studien oder systematische Übersichtsarbeiten zurückgegriffen, da hier von einer ausreichend hohen Evidenz für die Erstellung von Empfehlungen für eine S3-Leitlinie ausgegangen werden konnte (z.B. durch die Vergleichbarkeit von Interventions- und Kontrollgruppe). Lediglich zu dem Thema der supportiven Maßnahmen des Chemotherapie-induzierten Pruritus musste auf eine nicht randomisierte, allerdings sehr relevante Studie zurückgegriffen werden, da keine Arbeiten höherer Evidenz bei der Literaturrecherche auffindbar waren. Die Auswertung der eingeschlossenen Studien und die Bewertung des jeweiligen Evidenzlevels erfolgte sowohl durch den Doktoranden Jonathan Kühn als auch durch Frau Dr. med. Franziska Jahn und Frau PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt. Die einzelnen

Personen arbeiteten dabei unabhängig voneinander und ohne Interessenkonflikte bezüglich der untersuchten Maßnahmen. Ein gemeinsames Pooling und Auswerten der Studien wurde nur durchgeführt, wenn die statistische Heterogenität keinen Wert von  $I^2 = 75\%$  oder höher ergab. Dieser Wert wurde in der Arbeitsgruppe der S3-Leitlinie als „erhebliche“ Heterogenität festgelegt und entspricht auch den Empfehlungen des Handbuchs der Cochrane Collaboration [53].

Die Arbeitsgruppe „Hauttoxizität“ (mit Mandatsträgern und Experten aus den einzelnen Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen) diskutierte in mehreren Sitzungen die Resultate der vorliegenden Dissertation und entwickelte daraus Handlungsempfehlungen. Deren Inhalte wurden in der Konsensuskonferenz am 26. und 27. November 2015 unter der methodischen Moderation von Herrn Dr. med. Markus Follmann (Leitlinienprogramm der Deutschen Krebsgesellschaft - DKG) und Dr. med. Monika Nothacker (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, e.V. – AWMF) zunächst im Plenum diskutiert und abschließend unter allen Mandatsträgern konsentiert.

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

Zur Therapie bzw. Prävention von Chemotherapie-induzierten Hauttoxizitäten wurden verschiedene Studien mit unterschiedlichsten supportiven Maßnahmen zu den einzelnen Unterpunkten Rash, Alopezie und Pruritus durchgeführt. Jedoch waren Arbeiten mit hoher Evidenz (randomisiert-kontrollierte Studien und systematische Reviews) nur spärlich vertreten. Zusätzlich waren zu den einzelnen Interventionen meist keine, oder nur wenig vergleichbare Studien zu finden, was die gemeinsame Darstellung und Bewertung der Ergebnisse erschwerte. Verschiedene Faktoren sind dafür ursächlich: zum einen wurde selten die eingesetzte spezifische Maßnahme auch in anderen publizierten Studien angewandt, zum anderen existierten Unterschiede in den von den Autoren gewählten Grading-Systemen zu den einzelnen Toxizitäten. So wurden unter anderem für die Rash-Beurteilung sowohl die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Instituts (NCI) in der Version 3.0 [22] als auch in der Version 4.0 [91] verwendet, die untereinander erhebliche Unterschiede aufweisen. Während in der älteren Version z.B. ein Rash Grad 3 erst ab einem Befall von mindestens 50 % der Körperoberfläche definiert wurde, legte die neuere Version ein akneiformes Exanthem dieses Schweregrades schon bei einem Körperoberflächenbefall von mehr als 30 % fest. Unterschiede dieser Art verkomplizierten die Erstellung einer allgemeingültigen Aussage bezüglich des Vor- oder Nachteils der jeweils eingesetzten Maßnahmen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien für die supportive Behandlung der Chemotherapie-induzierten Hauttoxizitäten Rash, Alopezie und Pruritus diskutiert und die Empfehlungen der S3-Leitlinie angegeben. Die Empfehlungen basierten auf der in dieser Arbeit zusammengestellten Evidenz, den klinischen Erfahrungen der Ärzte und dem Risiko-Nutzenverhältnis der untersuchten Therapien [92].

### 5.2.1 EGFR-induziertes akneiformes Exanthem

Das akneiforme Exanthem gilt als eine Anti-EGFR-Therapie-spezifische Nebenwirkung. Somit beziehen sich die Ergebnisse der ausgewerteten Studien auf Wirkstoffklassen mit einem inhibitorischen Effekt auf den epidermalen Wachstumsfaktor. Zusammenfassend wurden 10 randomisiert-kontrollierte Studien gefunden und ausgewertet, in denen präventiv oder therapeutisch versucht wurde, den Rash zu behandeln. Dabei sind insgesamt sieben unterschiedliche Behandlungsansätze angewandt worden.

#### Präventive Maßnahmen des EGFR-induzierten akneiformen Exanthems

Vier verschiedene präventive Maßnahmen und eine Kombinationsbehandlung wurden in insgesamt neun randomisiert-kontrollierten Studien zum supportiven Einsatz gegen EGFR-induzierte akneiforme Exantheme verwendet. Mit Ausnahme der Tetrazykline konnte zu jeder eingesetzten Substanz nur eine Studie gefunden und ausgewertet werden. Einen Sonderfall stellten die zwei Kombinationstherapien von Lacouture et al. und Kobayashi et al. dar, bei denen mehrere Therapeutika gleichzeitig zum Einsatz kamen.

**Tetrazykline**, häufig eingesetzte Breitspektrumantibiotika, weisen neben ihrem antibakteriellen Effekt auch antiinflammatorische Eigenschaften auf (Inhibition der Lymphozytenproliferation, der Migration neutrophiler Granulozyten und proinflammatorischer Cytokine) und sind somit auch zum therapeutischen Einsatz bei dermatologischen Erkrankungen (z.B. Akne) geeignet [93]. Die Auswertung der Ergebnisse des präventiven Einsatzes von Tetrazyklinen zur Vorbeugung eines akneiformen Exanthems unter Anti-EGFR-Therapie erwies sich trotz ähnlicher Interventionen in den einzelnen Studien als schwierig, da insgesamt 3 verschiedene Outcome-Parameter zur Beurteilung des Rashs verwendet wurden (NCI CTCAE Version 3.0 und 4.0 sowie Anzahl der „lesion counts“ im Gesicht). Auch die Ergebnisse selbst zeigten gegensätzliche Effekte: so ergaben beide Jatoi et al.- Studien keine signifikante Reduktion der Rash-Inzidenz nach vierwöchiger Tetrazyklinapplikation, während bei Arrieta et al. ein statistisch signifikanter Vorteil für die Intervention zu verzeichnen war [56, 60, 63]. Auch Scope et al. von 2007 konnte

nach vier Wochen signifikant weniger Gesichtsläsionen bei den Patienten im Interventionsarm vorweisen; jedoch war dieser positive Effekt trotz der weiteren Behandlung mit Tetrazyklinen nach acht Wochen nicht mehr vorhanden [55]. So ist bis jetzt nicht abschließend geklärt, inwieweit Tetrazykline einen Einfluss auf die Ausbildung eines EGFR-induzierten Rashes besitzen. Unter dem Gesichtspunkt der Schweregrad-Reduktion des akneiformen Exanthems konnten sowohl Jatoi et al. (2008) als auch Arrieta et al. eindeutige Ergebnisse nach vier Wochen der Intervention aufweisen: in beiden Studien wurde gezeigt, dass unter Antibiotikaapplikation die Inzidenz von Rash  $\geq$  Grad 2 signifikant reduziert werden konnte. Bei Jatoi et al. (2011) und Scope et al. wurden hingegen keine signifikanten Effekte hierzu verzeichnet. Allerdings ist die statistisch signifikante Reduktion der Gesichtsläsionen unter Minocyclin bei Scope et al. ein Hinweis darauf, dass sich die Intensität des Ausschlages durchaus verringert hat, auch wenn sich dieser Effekt nicht eindeutig in der Schweregradbeurteilung nach dem Grading der CTCAE V. 3.0 widerspiegelt.

Die stark voneinander abweichenden Ergebnisse der beiden Arbeiten von Jatoi et al. (2008 ein klarer Vorteil für Tetrazykline, 2011 kein signifikantes Ergebnis und Tendenz des Effektes Richtung Placebo) versuchte die Autorin damit zu erklären, dass mögliche aufgetretene Superinfektionen in der früheren Studie mithilfe der antibiotischen Intervention behandelt worden waren [60]. Die Erscheinung und die möglichen Begleitsymptome des akneiformen Exanthems wären dadurch ebenfalls gemildert worden, was sich in einem niedrigeren Schweregrad des Rashes in der Interventionsgruppe widerspiegelt hätte. Auch wenn Tetrazykline nicht unbedingt das Auftreten von Hautausschlägen unter Anti-EGFR-Therapie verhindern, können sie trotzdem den Schweregrad des Rashes senken und wurden aus diesem Grund auch als Teil einer supportiven Therapie in der S3-Leitlinie empfohlen. Diese Empfehlung wurde nicht zuletzt auch in Anbetracht der positiven Effekte der Kombinationsbehandlungen mit Tetrazyklinen in der STEPP- [59] und J-STEPP-Studie [64] getroffen, deren Ergebnisse im Verlauf des Textes noch diskutiert werden.

Die topische Anwendung des rezeptor-selektiven Retinoids **Tazaroten** wurde bereits verwendet zur Therapie unterschiedlicher dermatologischer Erkrankungen, wie z.B. der Acne vulgaris [94] oder der Psoriasis [95]. Über eine Interaktion und Komplexbildung des Retinoids mit nukleären Retinoid-Rezeptoren (besonders mit RAR  $\alpha$  und  $\gamma$ ), die als Liganden-abhängige Transkriptionsfaktoren fungieren, werden verschiedene Effekte wie beispielsweise die Normalisierung einer Akanthose durch Inhibition der Keratinozytenproliferation oder eine antiinflammatorische Wirkung ausgelöst [96]. Doch auch Nebenwirkungen durch die Therapie

sind bekannt: so werden unter anderem Hautirritationen beschrieben, die sich mit juckendem, erythematösem oder brennendem Charakter manifestieren können [95]. Der prophylaktische Einsatz von Tazaroten zur Vorbeugung des EGFR-induzierten akneiformen Exanthems wurde bei Scope et al. 2007 zusätzlich zur Antibiotikaprophylaxe untersucht [55]. Es ergaben sich hierbei allerdings keine Vorteile der lokalen Retinoidapplikation; im Gegenteil: ein Drittel der Patienten beendete vorzeitig die Therapie aufgrund lokaler Hautirritationen. In einigen Fällen war der Hautausschlag unter Tazaroten sogar stärker ausgeprägt als ohne Behandlung. Im deutschsprachigen Raum ist das Präparat nicht mehr erhältlich; die S3-Leitlinie traf daher keine Aussage bezüglich des Empfehlungsgrades für den Einsatz von Tazaroten gegen ein akneiformes Exanthem unter EGFR-Therapie.

Durch Ultravioletter Strahlung kommt es vermehrt zu DNA-Schäden in den Keratinozyten mit nachfolgender Apoptose der Zellen, was zu inflammatorischen Ereignissen der Haut führen kann [97]. Das akneiforme Exanthem unter Anti-EGFR-Therapie tritt insbesondere an lichtexponierten Arealen des Körpers auf, weswegen ein Zusammenhang mit dem Auftreten von UV-Strahlung auf der Haut und nachfolgender Schädigung angenommen werden kann. Um diesem Prozess nach Möglichkeit Einhalt zu gebieten, untersuchte Jatoi et al. 2010 den Schutz der Haut vor UV-Strahlung mittels **Sonnencreme** und die damit einhergehende Prävention möglicher akneiformer Exantheme unter Anti-EGFR-Therapie [58]. Ein Fallbericht von Luu et al. zeigte bereits, dass mittels prophylaktischer Sonnencremeapplikation ein Ausschlag unter Therapie verhindert werden könnte [98].

Die Ergebnisse von Jatoi et al. waren im Hinblick auf die Verhinderung von Rash nicht statistisch signifikant und implizierten keinen Nutzen der Intervention. Die Betrachtung der Schweregradreduktion des Rashs zeigte einen möglichen Vorteil der Sonnencreme, wenn auch ebenfalls ohne statistische Signifikanz. Insgesamt konnte kein ausreichender Schutz der Sonnencreme vor akneiformen Exanthenen verzeichnet werden. Die S3-Leitlinie weist auf den vergleichsweise schlechten Schutz hin und empfiehlt daher eher die Vermeidung von UV-Strahlung oder den Schutz durch Kleidung.

Zur Aufrechterhaltung der Barrierefunktion der Haut sind Lipide, insbesondere Ceramide, essentiell. In einer Studie von Tanno et al. wurde gezeigt, dass der Einsatz des wasserlöslichen, physiologisch aktiven Amids des Vitamins B3 (**Niacinamid**) die epidermale Permeabilitätsbarriere stärkt, indem u.a. die de novo Synthese von Sphingolipiden (durch Hochregulierung der Serin-Palmitoyltransferase-Aktivität) ansteigt [99]. Zusätzlich wurden für

Niacinamid auch antiinflammatorische Effekte beschrieben [100]. Wohlrab et al. versuchten, diese positiven Effekte des Niacinamids auch bei Patienten mit Anti-EGFR-Therapie zu nutzen, um die bei der Behandlung auftretenden Barrierestörungen der Haut (und die daraus resultierenden Symptome wie Trockenheit und Juckreiz) einzudämmen [61]. Der Dermatology Life Quality Index (DLQI) zeigte signifikante Vorteile des Niacinamid-haltigen Testpräparates im Unterpunkt „symptoms and feelings“, ebenso die visuellen Analogskalen (VAS) für Pruritus, Hauttrockenheit und Hautirritationen. Die hohe Drop-Out-Rate innerhalb der Studie (21 von 95 Patienten) bei einer nicht schmerzhaften topischen Applikation ist allerdings zu diskutieren. Hierbei gab ein Viertel der Patienten als Grund des Abbruchs Beschwerden mit dem Testpräparat an, weitere fünf den unangenehmen Geruch der Creme. Gerade in der Supportivtherapie ist aber die Verwendung nebenwirkungsarmer Präparate anzustreben, da sonst lediglich Nebenwirkungen durch neue Nebenwirkungen ersetzt werden. In der S3-Leitlinie wurde eine schwache Empfehlung für Niacinamid ausgesprochen.

Das Thermalquellen-Wasser aus Evaux als Bestandteil des **Evozac®-Hautsprays** wurde in einer Studie von Wang et al. als topische Prophylaxe gegen EGFR-induzierte akneiforme Exantheme eingesetzt [62]. Hierbei konnten statistisch signifikante positive Effekte des Sprays im Hinblick auf die Reduktion von Rash  $\geq$  Grad 2 und Rash-assoziiertes Symptome nachgewiesen werden. Zusätzlich verringerte sich unter der Prophylaxe die Anzahl der Gesichtsläsionen, ebenso wie die allgemeine Inzidenz von Hautausschlägen, jedoch nicht immer mit statistischer Signifikanz. Die positiven Resultate des Evozac®-Hautsprays konnten durch die Autoren nicht eindeutig begründet werden [62]. Ein Erklärungsansatz bietet der hohe Gehalt an Lithium (2,20 mg/l) des enthaltenen Thermalquellen-Wassers. Bei Ballanger et al. wird ein antiinflammatorischer Effekt von Lithium auf Keratinozyten beschrieben [101]. Demnach steigert Lithium die Expression von Interleukin 10 und reduziert die Expression der Toll-ähnlichen Rezeptoren (TLR) 2 und 4. Zu dem Einsatz von Evozac®-Hautspray wurde in der S3-Leitlinie kein Statement getroffen, da das Mittel in Deutschland nicht verfügbar ist.

Die **Kombination verschiedener Maßnahmen** zur Prävention bzw. Therapie von Anti-EGFR-Therapie-induzierten Hauttoxizitäten wurde in zwei methodisch sehr ähnlichen Studien von Lacouture et al. (STEPP-Studie, 2010, [59]) und Kobayashi et al. (J-STEPP-Studie, 2015, [64]) untersucht. Der Schutz der Haut vor kutanen Nebenwirkungen erfolgte dabei über vier verschiedene Wege: mittels Hydrocortisoncreme gegen kutane Entzündungen und Pruritus, durch Doxycyclin bzw. Minocyclin aufgrund der antiinflammatorischen und antibakteriellen

Effekte, mittels einer Feuchtigkeitscreme zur Wiederherstellung der Hautbarriere und zur Behandlung trockener Haut [102] sowie durch Sonnencreme als Schutz vor ultravioletter Strahlung. Der statistisch signifikante positive Effekt der präventiven Behandlung im Vergleich zum reaktiven Einsatz unterstreicht die Wichtigkeit eines prophylaktischen Managements potentieller dermatologischer Nebenwirkungen unter Anti-EGFR-Therapie. Inwieweit der positive Effekt der Studien auf den prophylaktischen Einsatz des topischen Kortikosteroids zurückzuführen ist, konnte aufgrund der Kombination der einzelnen Therapeutika nicht abschließend geklärt werden. Daher – und angesichts mangelnder Vergleichsstudien – ist eine generelle Empfehlung für oder gegen den prophylaktischen Einsatz von Steroiden nicht erfolgt. Die S3-Leitlinie sprach sich nur für eine Empfehlung zu prophylaktischen Kombinationsbehandlungen ohne topisches Kortikosteroid von EGFR-induzierten akneiformen Exanthenen aus. Da es wahrscheinlich ist, dass insbesondere der Effekt der eingesetzten Tetrazykline in der Kombinationsbehandlung hervorstach und auch in den Studien mit reiner Antibiotikaprophylaxe weitestgehend positive Ergebnisse bezüglich der Rash-Reduktion verzeichnet werden konnten, erfolgte in der S3-Leitlinie eine Empfehlung für den prophylaktischen Tetrazyklin-Einsatz (s.o.).

#### **Therapeutische Maßnahmen des EGFR-induzierten akneiformen Exanthems**

Unter den eingeschlossenen Arbeiten fand sich lediglich eine randomisiert-kontrollierte Studie, in der ein therapeutischer Ansatz zur Behandlung von Anti-EGFR-Therapie-induziertem Rash verfolgt wurde.

**Pimecrolimus** wurde in einer randomisiert-kontrollierten Studie von Scope et al. als Therapie des EGFR-induzierten akneiformen Exanthems eingesetzt [57]. Pimecrolimus, ein topischer Immunmodulator, blockiert die Aktivierung von T-Zellen durch eine Komplexbildung mit Makrophilin-12. Durch die hieraus resultierende Aktivitätshemmung von Calcineurin wird die Dephosphorylierung des NF-AT (nukleärer Faktor aktivierter T-Zellen) verhindert und damit letztendlich die Transkription proinflammatorischer Cytokine herabgesetzt [103]. Pimecrolimus inhibiert zusätzlich auch die in Mastzellen stattfindende Synthese und Freisetzung von Entzündungsmediatoren [103]. Zwar konnte bei Scope et al. eine signifikante Reduktion von „face lesion counts“ auf der Gesichtshälfte unter Pimecrolimus-Therapie verzeichnet werden, jedoch gab es zwischen den Gesichtshälften keine signifikanten Unterschiede im Exanthem-Schweregrad und auch nicht in den Rash-assoziierten Symptomen. In der S3-Leitlinie wurde sich gegen eine Empfehlung von Pimecrolimus ausgesprochen.

### 5.2.2 Chemotherapie-induzierte Alopezie

Die Behandlung des teilweisen oder kompletten Verlustes der Haare unter medikamentöser Tumortherapie wurde in insgesamt sieben eingeschlossenen Studien untersucht. Hiervon waren vier Studien randomisiert und kontrolliert und zwei weitere systematische Reviews, die ihrerseits insgesamt 65 Arbeiten (neun randomisiert-kontrollierte und 56 nicht randomisierte) zu diesem Thema auswerteten. Die ausgewerteten randomisiert-kontrollierten Studien von Macduff et al. [70] und Rodriguez et al. [67] waren auch Teil der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten, worauf bei der Metaanalyse und der Ergebnisinterpretation geachtet wurde. Die Publikation von Hidalgo et al. [69] entsprach nicht vollständig den Kriterien an eine randomisiert-kontrollierte Studie, wurde aber dennoch in die vorliegende Übersichtsarbeit aufgenommen. Zusammenfassend konnten sieben unterschiedliche medikamentöse oder nicht-medikamentöse Maßnahmen zur **Prävention** der Chemotherapie-induzierten Alopezie (CIA) ausfindig gemacht werden. Therapeutisch wurde in keiner der eingeschlossenen Studien interveniert.

Das Antihypertensivum **Minoxidil** wird bereits zur topischen Behandlung des androgenetischen Haarausfalls eingesetzt. Durch die Prostaglandin-Synthase-1-Aktivierung erfolgt eine Anregung des Haarwachstums. Auch die Kaliumkanalöffnung mit der daraus resultierenden Vasodilatation und besseren Kapillardurchblutung sowie die Expression von VEGF-mRNA in den dermalen Papillen wird für die Haarwachstums-fördernde Wirkung verantwortlich gemacht [104]. In drei eingeschlossenen Studien wurde Minoxidil als topische Prävention gegen CIA eingesetzt. Bei Rodriguez et al. und Granai et al. zeigte sich kein Vorteil durch den Einsatz des Mittels [67, 74]. Duvic et al. konnte allerdings darstellen, dass sich durch den Einsatz von Minoxidil insgesamt die Anzahl der Tage mit Kahlheit verkürzte, da zum einen die Haare später ausfielen und zum anderen auch schneller und dichter wieder nachwuchsen [68]. Mit einer Differenz von neun Jahren im Altersdurchschnitt zwischen Intervention und Kontrolle ist jedoch die Möglichkeit eines Verteilungsbias bei dieser Arbeit zu berücksichtigen. Norwood et al. konnte zeigen, dass mit zunehmendem Alter die Inzidenz von weiblicher Alopezie zunimmt [105]. Demnach könnten die positiven Effekte von Duvic et al. die Folge eines stärkeren Haarwachstums bei jüngeren prämenopausalen Frauen sein, die überwiegend in der Interventionsgruppe zu finden waren. Der topische Einsatz von Minoxidil wird nicht in der S3-Leitlinie empfohlen.

Eine häufig untersuchte Methode zur CIA-Prävention besteht in der **Kopfhautkühlung**. Hierbei wird über zwei unterschiedliche Effekte versucht, das Ausmaß der Alopezie zu reduzieren bzw.

gänzlich zu verhindern [66, 106]: zum einen wird durch die Kühlung eine Vasokonstriktion erzeugt. Der daraus resultierende verminderte Blutfluss zu den Haarfollikeln soll unter Chemotherapie eine Schädigung der Haarfollikel durch die toxischen Substanzen verhindern, wenn auch eher in geringem Umfang [106, 107]. Zum anderen senkt die niedrigere lokale Temperatur die biochemische Aktivität in den Haarfollikeln, sodass der Metabolismus in den Haarfollikeln herabgesetzt wird und eine Schädigung der Follikel durch die Chemotherapeutika dadurch unwahrscheinlicher ist [106]. In den zwei untersuchten systematischen Reviews von Shin et al. und Grevelman et al. wurden verschiedenste Scalp-cooling-Systeme in insgesamt 61 Studien untersucht und ausgewertet [65, 66]. Die Ergebnisse der Einzelstudien zeigten zumeist positive Effekte des Scalp coolings, trotz großer Heterogenität sowohl zwischen den eingesetzten Chemotherapieprotokollen und den einzelnen Cooling-Systemen (Gelkappen, Eis-Pads, Kühlmaschinen unterschiedlicher Jahrgänge und Hersteller), als auch im zeitlichen Aspekt (Zeitpunkt der Kühlung im Bezug zur Chemotherapie und Dauer der Prozedur) und in der methodischen Aufarbeitung der Reviews (Intention-to-treat-Analyse bei Shin et al. und Per-Protocol-Analyse bei Grevelman et al.).

Ein Grund für eine zurückhaltende Anwendung der Kopfhautkühlung ist, dass sich die Studienendpunkte sowohl bei Shin et al. [66] als auch bei Grevelman et al. [65] immer auf eine Verhinderung der Alopezie Grad 3 und 4 (nach WHO) beziehen, für den Patienten aber auch eine Alopezie Grad 2 mit einem Haarausfall bis zu 50 % durchaus sichtbar und belastend sein kann. Die häufig durch die Prävention induzierten Kopfschmerzen sind zusätzlich zur Chemotherapie eine weitere Belastung für den Patienten und bedürfen besonderer Beachtung. Ebenso ist trotz der großen Anzahl an Studien zum Thema Kopfhautkühlung noch nicht abschließend geklärt, inwieweit Kopfhautmetastasen durch ein Scalp cooling begünstigt werden. Unter diesen Gesichtspunkten ist eine umfangreiche Nutzen-Risiko-Abwägung vor der Verwendung eines Kühlsystems durchzuführen. Die S3-Leitlinie sprach sich aus diesen Gründen nur für eine schwache Empfehlung für die Kopfhautkühlung aus.

Die Idee der mechanischen **Kopfhautkompression** verfolgt einen ähnlichen Ansatz wie die Kopfhautkühlung: mittels einer durch Stauschläuche künstlich erzeugten Ischämie an der Kopfhaut wird versucht, zytotoxischen Substanzen die Passage zu den Haarfollikeln zu verwehren und diese somit vor einer Schädigung durch Chemotherapeutika zu schützen [88] [108]. Die Ergebnisse einer sehr kleinen randomisierten Studie (Lovejoy et al., 1979, [88]) in der Metaanalyse von Shin et al. konnten den Erfolg dieser Technik nicht belegen, reichten jedoch auch nicht aus, um eine abschließende Aussage bezüglich der Kopfhautkompression zu treffen

[66]. Aktuell wird in der S3-Leitlinie die Kopfhautkompression nicht zur CIA-Prävention empfohlen.

Um die Effekte der **Kopfhautkühlung und -kompression** zu maximieren, erfolgte die Verwendung beider Techniken gleichzeitig in drei randomisierten Studien der 70er und 80er Jahre [84-86]. Die Ergebnisse in Bezug auf die Reduktion des Auftretens schwerer Alopezie waren signifikant und sprachen für eine Kombinationsbehandlung. Inwieweit der Stauschlauch-Einsatz ursächlich für diese positiven Effekte ist, bleibt offen. Der alleinige Einsatz einer Kopfhautkühlung zeigte ebenfalls signifikante Ergebnisse (siehe oben), auch bei aktuelleren Studien. Aus diesem Grund und in Anbetracht der Hinzunahme einer weiteren (möglicherweise belastenden) Prozedur für den Patienten wird die Kombinationsbehandlung nicht empfohlen.

Für die als Phytotherapeutikum eingesetzte **Rispenhirse (*Panicum miliaceum*)** wurden verschiedene positive Wirkungen auf die Gesundheit beschrieben, wie beispielsweise antioxidative Effekte, Präventionen von Krebs und kardiovaskulären Erkrankungen oder Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 [109, 110]. Die Fall-Kontroll-Studie von Gardani et al. [89] zeigte zwar auch signifikant positive Ergebnisse in der Vermeidung von schwerem Haarausfall bei Chemotherapie, jedoch ist dieses Ergebnis nicht zu verallgemeinern: in der weder randomisiert noch Placebo-kontrolliert durchgeführten Studie erhielt insgesamt nur ein Drittel der eingeschlossenen Patienten die Hirse-Applikation und bis dato existieren keine weiteren Arbeiten, die den Effekt von Gardani et al. bestätigen oder widerlegen können. Eine prophylaktische Hirse-Einnahme konnte aus diesen Gründen in der S3-Leitlinie nicht empfohlen werden.

Aus Vitamin D<sub>3</sub> wird über Leber und Nieren der aktive Metabolit 1,25-Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> (**Calcitriol, Topitriol**) gebildet, der durch Komplexbildung mit dem Vitamin-D-Rezeptor verschiedene biologische Funktionen erfüllt. So greift Calcitriol unter anderem in die Calciumhomöostase ein, stärkt Muskeln und Knochen und senkt das Risiko für Multiple Sklerose, Diabetes mellitus Typ 1 sowie für verschiedene Malignome (bspw. für Prostata- und Mammakarzinom) [111]. Die Ergebnisse von topischem Topitriol als Alopezie-Prophylaxe unter Chemotherapie waren nicht zufriedenstellend: die sehr kleine Studie von Hidalgo et al. zeigte keine Wirksamkeit unter prophylaktischem Einsatz des Vitamin D<sub>3</sub>-Derivats [69]. Dies deckt sich mit Ergebnissen am Mausmodell, wo allerdings ein schnelleres Nachwachsen unter der Behandlung beobachtet werden konnte [112]. Zudem entwickelten alle Patienten unter der

Intervention Hautentzündungen im Bereich der Applikation. Inwieweit dies auf Topitriol selbst oder die Chemotherapie zurückzuführen ist, bleibt aufgrund vieler methodischer Mängel der Studie unklar. Der prophylaktische Einsatz von Topitriol zur CIA-Prävention wird nicht empfohlen.

Patienten unter Chemotherapie, die an Alopezie leiden oder Angst haben, ihre Haare aufgrund der Therapie zu verlieren, leiden unter enormen psychosozialen Stress [71]. Der Haarausfall, und die damit einhergehende Änderung des Körperbildes, wird als traumatisierendes Ereignis beschrieben. Durch den Haarverlust wird die Krebserkrankung zusätzlich für Außenstehende ersichtlich und stigmatisierend [113]. Eine frühzeitige psychische Unterstützung in Form von Aufklärung kann dabei helfen, die Patienten mental auf den Haarausfall vorzubereiten. Das **HAAIR-Computerprogramm** stellt eine solche Unterstützung dar. In der Studie von McGarvey et al. empfanden alle Patienten der Intervention die Nutzung des Programms zur Simulation der eigenen Kahlheit und Verwendung virtueller Perücken als hilfreich [71]. Dies zeigte sich auch in den sinkenden Belastungs-Scores. Doch auch die herkömmliche Unterstützung mittels eines Perückenraums ergab ähnlich positive Ergebnisse, wenn auch hier die psychische Belastung im 3-Monats-Follow-up wieder zunahm. Eine Aufklärung und Vorbereitung des Patienten auf den bevorstehenden Haarverlust ist allgemein sinnvoll und wird auch in der S3-Leitlinie empfohlen.

### 5.2.3 EGFR-induzierter Pruritus

Zu der Behandlung bzw. Prävention von Juckreiz unter Anti-EGFR-Therapie wurden in der Literaturrecherche keine Studien hoher Evidenz (randomisiert-kontrollierte Studien oder höher) gefunden. Mehr noch: selbst bei den nicht randomisierten Studien beschränkte sich die Anzahl der Arbeiten zu diesem Thema auf lediglich eine Studie zur Therapie von Santini et al. [72]. Dieser Mangel an Vergleichsarbeiten unterstreicht die Wichtigkeit zukünftiger Studien auf diesem Gebiet, um eine adäquate Behandlung des Pruritus auf hohem Evidenz-Niveau gewährleisten zu können.

An der Entwicklung eines Juckreizes unter Anti-EGFR-Therapie ist eine vermehrte dermale Mastzellmigration in Keratinozyten aufgrund einer Therapie-induzierten Stammzellfaktor-Aktivierung maßgeblich beteiligt [35]. Substanz P führt hierbei über Neurokinin-1-Rezeptor-Aktivierung u.a. zur Mastzelldegranulation mit konsekutiver Freisetzung inflammatorischer Mediatoren wie bspw. Histamin [114]. Der Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist **Aprepitant** könnte an diesem Punkt intervenieren und die Degranulation der Mastzellen teilweise

unterbinden. Die Pilot-Studie von Santini et al. erbrachte hierbei positive Resultate im Hinblick auf die Pruritusreduktion, auch bei ansonsten therapierefraktärem Juckreiz [72]. Leider fand in dieser Studie kein Vergleich zwischen der Wirksamkeit von Aprepitant und der Standardtherapie (Fexofenadin oder Prednison) in nicht-refraktären Patienten statt. Nebenwirkungen der Intervention wurden nicht beschrieben. Zu beachten sind jedoch mögliche Arzneimittelinteraktionen durch die Therapie, da der Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist die Aktivität von CYP3A4 verändert und über dieses Enzym unter anderem verschiedene Tyrosin-Kinase-Inhibitoren metabolisiert werden [115]. Für die Behandlung eines therapierefraktären Pruritus unter EGFR-Therapie kann nach den S3-Leitlinien eine Therapie mit Aprepitant erfolgen.

### 5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Maßnahmen in der Supportivtherapie haben zum Ziel, Patienten von unerwünschten Effekten zu befreien oder diese gänzlich zu verhindern. Daher ist es von äußerster Wichtigkeit, dass die eingesetzten Medikamente und Prozeduren selbst nebenwirkungsarm bzw. -frei sind und eine effektive Leidminderung der Tumorthherapie-assoziierten Nebenwirkungen erzielen.

Zur Prävention des medikamentösen Tumorthherapie-induzierten akneiformen Exanthems konnten verschiedene Maßnahmen detektiert werden, deren prophylaktischer Einsatz im supportiven Setting sinnvoll ist. Zwar konnte keiner der untersuchten Substanzen effektiv das Auftreten eines Rashes verhindern, jedoch zeigten sich unter der präventiven Applikation von Tetrazyklinen Schweregradreduktionen, die zu einer Empfehlung der Antibiotikagabe in der S3-Leitlinie führten. Auch Niacinamid konnte einen solchen Effekt nachweisen, jedoch nicht ohne weitere Nebenwirkungen. Sowohl das Evozac®-Hautspray als auch Tazaroten sind in Deutschland nicht erhältlich und daher auch nicht für einen präventiven Einsatz gegen Rash zu empfehlen. Die Verwendung des Retinoids war zudem nicht nebenwirkungsfrei bei ausbleibendem positiven Effekt. Eine alleinige Sonnencreme-Prophylaxe konnte ebenfalls nicht überzeugen. Allerdings erwies sich eine präventive Kombinationstherapie mit Sonnen- und Feuchtigkeitscreme, Steroiden und Tetrazyklinen im Vergleich zu einer reaktiven Behandlung als effektive Prophylaxe vor Tumorthherapie-induzierten akneiformen Exanthemen. Für die alleinige Verwendung von Steroiden fehlt jedoch aktuell die Evidenz, um eine Empfehlung zum präventiven Einsatz für EGFR-induzierten Rash aussprechen zu können. Hier ist auf zukünftige Studienergebnisse zu hoffen.

Ein therapeutischer Ansatz zur Behandlung des akneiformen Exanthems wurde nur mit Pimecrolimus verfolgt, jedoch ohne nennenswerten Effekt.

Zur Prävention einer Chemotherapie-induzierten Alopezie konnten weder Topitriol noch Minoxidil überzeugen. Somit steht aktuell für die CIA-Prophylaxe kein geeignetes Medikament zur Verfügung. Unter den präventiven nicht-medikamentösen Verfahren konnte die Kopfhautkühlung im Gegensatz zur Kopfhautkompression schwere CIA verhindern, sollte aber wegen der häufigen Nebenwirkungen (ausgeprägte Kälte mit einhergehenden Kopfschmerzen) nur in Ausnahmefällen erfolgen.

Therapeutisch konnten keine wirkungsvollen medikamentösen oder nicht-medikamentösen Maßnahmen zur Behandlung einer CIA eruiert werden.

Da es derzeit keine Maßnahme gibt, die uneingeschränkt zur Prophylaxe oder Therapie der Chemotherapie-induzierten Alopezie empfohlen werden kann, ist eine umfassende Aufklärung des Patienten zu dem bevorstehenden Haarausfall umso wichtiger. Der Haarverlust ist zusätzlich zur Krebsdiagnose ein weiteres einschneidendes Ereignis im Leben des Patienten und bedarf besonderer Beachtung durch den Therapeuten. Das Computerprogramm HAAIR stellt dabei eine mögliche Unterstützung dar, um den Patienten auf die bevorstehende Alopezie vorzubereiten.

Trotz des häufig einsetzenden Juckreizes unter medikamentöser Tumorthherapie ist keine RCT vorhanden, die die prophylaktische oder therapeutische Intervention dieser Nebenwirkung untersucht. In einer Fall-Kontroll-Studie konnte allerdings Aprepitant bei (auch ansonsten therapierefraktärem) Pruritus überzeugen und wird in der S3-Leitlinie empfohlen. Nichtsdestotrotz sollten zukünftige randomisiert-kontrollierte Studien diesen Effekt weiter prüfen.

Hauttoxizitäten sind sichtbare Veränderungen der äußeren Erscheinung mit stigmatisierender Wirkung und sollten nach Möglichkeit verhindert werden. Agieren steht hier vor Reagieren, weswegen ein Augenmerk insbesondere auf prophylaktische Maßnahmen essentiell ist. Um Therapieunterbrechungen bzw. -abbrüche aufgrund der Nebenwirkungen minimieren zu können, besteht auch weiterhin dringender Forschungsbedarf, um für Patienten zukünftig eine weiter zu optimierende supportive Behandlung zu gewährleisten.

## 6 Zusammenfassung

Diese Dissertationsschrift entstand im Rahmen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ und gibt eine systematische Übersicht aller Studien der höchsten verfügbaren Evidenz zu den Themen Prävention und Behandlung Chemotherapie- bzw. Targeted-Therapie-induzierter akneiformer Exantheme (Rash), Alopezie und Pruritus und fasst die Behandlungseffekte für die untersuchten Interventionen in Metaanalysen zusammen. Zu diesem Zweck wurden 18 Studien in die Übersichtsarbeit aufgenommen; darunter zwei systematische Reviews, 15 randomisiert-kontrollierte Studien und eine Fall-Kontroll-Studie. Neun randomisiert-kontrollierte Studien mit insgesamt sechs verschiedenen präventiven Ansätzen für die prophylaktische Behandlung des Antitumor-Therapie-induzierten akneiformen Exanthems wurden gefunden und ausgewertet. Keine der eingesetzten Substanzen verhinderte dabei effektiv das Auftreten von Rash unter Therapie. Jedoch konnten Schweregradreduktionen durch den Einsatz von Tetrazyklinen beobachtet werden und auch Niacinamid zeigte positive Effekte, die eine schwache Empfehlung für das Präparat zuließen. Zusätzlich wurde der Vorteil der Kombination mehrerer präventiver Maßnahmen nachgewiesen und als Empfehlung in die Leitlinie – allerdings ohne topisches Kortikosteroid – aufgenommen. Zur Therapie des Anti-EGFR-Therapie-induzierten akneiformen Exanthems mit dem Immunmodulator Pimecrolimus konnte auf Grundlage der Evidenz einer Studie keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Für die Prävention von Chemotherapie-induzierter Alopezie wurden sieben Studien (darunter zwei systematische Reviews) zu sieben prophylaktischen Maßnahmen gefunden und ausgewertet. Dabei konnte keine geeignete medikamentöse Prophylaxe detektiert werden. Eine Kopfhautkühlung zur Vermeidung schwerer CIA (Grad 3 oder 4 nach WHO) kann erwogen werden, jedoch dürfen die häufig auftretenden Nebenwirkungen nicht dem angestrebten Nutzen überwiegen. Auch eine allgemeine Aufklärung über einen möglichen Haarausfall unter Chemotherapie ist zu empfehlen. Das dafür untersuchte HAAIR-Programm zeigte dabei gute Ergebnisse, doch auch herkömmliche Aufklärungsstrategien wirkten sich positiv auf die psychische Belastungsreduktion aus. Zur therapeutischen Intervention einer CIA konnten keine geeigneten Studien ausfindig gemacht werden.

Für die Prävention bzw. Behandlung des Anti-EGFR-Therapie-induzierten Pruritus wurden keine randomisiert-kontrollierten Studien gefunden. Um überhaupt eine Empfehlung bezüglich möglicher supportiv einsetzbarer Substanzen geben zu können, mussten Studien niedrigerer Evidenz durchsucht werden. Eine Fall-Kontroll-Studie, die den Erfolg von Aprepitant bei

ansonsten therapierefraktärem Pruritus darstellt, wurde hierbei gefunden und ausgewertet, wodurch eine Empfehlung für Aprepitant bei therapierefraktärem Juckreiz ausgesprochen werden konnte.

Die insgesamt geringe Anzahl methodisch gut durchgeführter Studien zu den untersuchten Themen zeigt, wie schwierig eine allgemeingültige Aussage bezüglich der untersuchten Substanzen ist. Das Patientenkollektiv war meist von überschaubarer Größe und nur in wenigen Fällen konnten Vergleichsarbeiten mit ähnlichen Endpunkten hinzugezogen werden. Die Studienquantität täuscht aber über die Wichtigkeit geeigneter supportiver Maßnahmen für die untersuchten Hauttoxizitäten hinweg. Nicht nur, dass durch eine adäquate Supportivtherapie ein vorzeitiger Abbruch der Tumorbehandlung aufgrund zunehmender Nebenwirkungen verhindert werden könnte; die Patienten würden durch die Reduktion oder gänzliche Verhinderung der sichtbaren und stigmatisierenden kutanen Begleiterscheinungen auch ein Stück ihrer Lebensqualität zurückgewinnen. Eine zukünftige Erforschung weiterer geeigneter Maßnahmen ist demnach unabdingbar.

Die Resultate der vorliegenden Dissertation sind in vollem Umfang in die evidenzbasierten Empfehlungen und Statements der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ eingeflossen und dienen den Mandatsträgern der beteiligten Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen als Grundlage für die vollumfängliche Konsensfindung.

### Literaturverzeichnis

1. Potthoff, K., et al., *Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion*. *Ann Oncol*, 2011. **22**(3): p. 524-35.
2. Reck, M. and R. Gutzmer, *Management of the cutaneous side effects of therapeutic epidermal growth factor receptor inhibition*. *Onkologie*, 2010. **33**(8-9): p. 470-9.
3. Jordan, K. and F. Jahn. *S3 Leitlinie »Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen«*. 2015 21.10.2015 [cited 2015 21.10.]; Available from: <http://www.s3supportiv.de/index.php?pid=3&state=page&action=default>.
4. Müller, W. *Klassifikation S3-Leitlinien*. 2016; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-stufenklassifikation/klassifikation-s3.html>.
5. Chanprapaph, K., V. Vachiramon, and P. Rattanakaemakorn, *Epidermal growth factor receptor inhibitors: a review of cutaneous adverse events and management*. *Dermatology research and practice*, 2014. **2014**: p. 734249-734249.
6. Harari, P.M., G.W. Allen, and J.A. Bonner, *Biology of interactions: antiepidermal growth factor receptor agents*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(26): p. 4057-65.
7. Wollenberg, A., et al., *[Cutaneous side effects of EGFR inhibitors--appearance and management]*. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2010. **135**(4): p. 149-54.
8. Hu, J.C., et al., *Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management*. *J Am Acad Dermatol*, 2007. **56**(2): p. 317-26.
9. Belloni, B., et al., *Cutaneous drug eruptions associated with the use of new oncological drugs*. *Chem Immunol Allergy*, 2012. **97**: p. 191-202.
10. Lacouture, M.E. and S.E. Lai, *The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome*. *Br J Dermatol*, 2006. **155**(4): p. 852-4.
11. Baas, J.M., et al., *Recommendations on management of EGFR inhibitor-induced skin toxicity: a systematic review*. *Cancer treatment reviews*, 2012. **38**(5): p. 505-14.
12. Gutzmer, R., et al., *Cutaneous side effects of new antitumor drugs: clinical features and management*. *Dtsch Arztebl Int*, 2012. **109**(8): p. 133-40.
13. Clabbers, J.M., et al., *Xerosis and pruritus as major EGFR-associated adverse events*. *Support Care Cancer*, 2016. **24**(2): p. 513-21.
14. Jacot, W., et al., *Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours*. *Br J Dermatol*, 2004. **151**(1): p. 238-41.
15. Administration, U.S.F.a.D. *Erbix® (cetuximab)*. Full Prescribing Information 2009 [cited 2016 23.04.]; Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/125084s168lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125084s168lbl.pdf).
16. Administration, U.S.F.a.D. *Vectibix® (panitumumab) Solution for Intravenous Infusion* Full Prescribing Information 2009 [cited 2016 23.04.]; Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/125147s080lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125147s080lbl.pdf).
17. Administration, U.S.F.a.D. *Tarceva® (erlotinib) tablets, oral*. Full Prescribing Information 2010 [cited 2016 23.04.]; Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021743s14s16lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021743s14s16lbl.pdf).
18. Administration, U.S.F.a.D. *Tykerb® (lapatinib) tablets*. Full Prescribing Information 2012 [cited 2016 23.04.]; Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022059s013lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022059s013lbl.pdf).
19. Administration, U.S.F.a.D. *Iressa® (gefitinib) tablets for oral use*. Full Prescribing Information 2015 [cited 2016 23.04.]; Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/206995s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206995s000lbl.pdf).

## Literaturverzeichnis

20. Rosen, A.C., et al., *Risk of rash in cancer patients treated with vandetanib: systematic review and meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(4): p. 1125-33.
21. Institute, N.C. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03*. 2010 [cited 2016 12.02.]; Available from: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf).
22. Institute, N.C. *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)*. 2006; Available from: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf).
23. Munstedt, K., et al., *Changes in self-concept and body image during alopecia induced cancer chemotherapy*. Support Care Cancer, 1997. **5**(2): p. 139-43.
24. Rosman, S., *Cancer and stigma: experience of patients with chemotherapy-induced alopecia*. Patient Educ Couns, 2004. **52**(3): p. 333-9.
25. Yeager, C. and E.A. Olsen, *Hair Disorders Associated with Anticancer Agents*, in *Dermatologic Principles and Practice in Oncology*. 2013, John Wiley & Sons, Ltd. p. 100-114.
26. Freedman, T.G., *Social and cultural dimensions of hair loss in women treated for breast cancer*. Cancer Nurs, 1994. **17**(4): p. 334-41.
27. Trueb, R.M., *Chemotherapy-induced hair loss*. Skin Therapy Lett, 2010. **15**(7): p. 5-7.
28. Trueb, R.M., *Chemotherapy-induced anagen effluvium: diffuse or patterned?* Dermatology, 2007. **215**(1): p. 1-2.
29. Belum, V.R., et al., *Alopecia in patients treated with molecularly targeted anticancer therapies*. Ann Oncol, 2015. **26**(12): p. 2496-502.
30. Organization, W.H., *WHO handbook for reporting results of cancer treatment*. 1979, Geneva : World Health Organization. p. 45.
31. Patel, T. and G. Yosipovitch, *Pruritus*, in *Dermatologic Principles and Practice in Oncology*. 2013, John Wiley & Sons, Ltd. p. 122-130.
32. Lacouture, M.E., et al., *Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities*. Support Care Cancer, 2011. **19**(8): p. 1079-95.
33. Gandhi, M., et al., *Unanticipated toxicities from anticancer therapies: survivors' perspectives*. Support Care Cancer, 2010. **18**(11): p. 1461-8.
34. Ensslin, C.J., et al., *Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: systematic review and meta-analysis*. J Am Acad Dermatol, 2013. **69**(5): p. 708-20.
35. Gerber, P.A., et al., *Preliminary evidence for a role of mast cells in epidermal growth factor receptor inhibitor-induced pruritus*. J Am Acad Dermatol, 2010. **63**(1): p. 163-5.
36. Reich, A., et al., *Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus*. Acta Derm Venereol, 2012. **92**(5): p. 497-501.
37. Follmann, M. *Leitlinienprogramm Onkologie*. 2015 21.10.2015 [cited 2015 21.10.]; Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Projekte.6.0.html>.
38. Müller, W. *Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie*. 2015 21.10.2015 [cited 2015 21.10.]; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/032-054OL.html>.
39. Shea, B.J., et al., *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*. J Clin Epidemiol, 2009. **62**(10): p. 1013-20.
40. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. J Clin Epidemiol, 2009. **62**(10): p. 1006-12.
41. Howick, J., et al., *The Oxford 2011 Levels of Evidence* Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM Levels of Evidence Working Group, 2011.

## Literaturverzeichnis

42. Harbour, R. and J. Miller, *A new system for grading recommendations in evidence based guidelines*. BMJ : British Medical Journal, 2001. **323**(7308): p. 334-336.
43. *Review Manager (RevMan) 2014*, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration.
44. Birge, R.T., *The Calculation of Errors by the Method of Least Squares*. Physical Review, 1932. **40**(2): p. 207-227.
45. Cochran, W.G., *Problems Arising in the Analysis of a Series of Similar Experiments*. Supplement to the Journal of the Royal Statistical Society, 1937. **4**(1): p. 102-118.
46. Lewis, S. and M. Clarke, *Forest plots: trying to see the wood and the trees*. BMJ, 2001. **322**(7300): p. 1479-80.
47. Borenstein, M., L. Hedges, and H. Rothstein, *Part 3: Fixed-Effect Versus Random-Effects Models*, in *Introduction to Meta-Analysis*. 2009, John Wiley & Sons, Ltd. p. 61-105.
48. Sterling, T.D., *Publication Decisions and Their Possible Effects on Inferences Drawn from Tests of Significance--Or Vice Versa*. Journal of the American Statistical Association, 1959. **54**(285): p. 30-34.
49. Rothstein, H., A.J. Sutton, and M. Borenstein, *Publication bias in meta-analysis : prevention, assessment and adjustments*. 2005, Chichester, England; Hoboken, NJ: Wiley.
50. Ressing, M., M. Blettner, and S.J. Klug, *Systematic literature reviews and meta-analyses: part 6 of a series on evaluation of scientific publications*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(27): p. 456-63.
51. Higgins, J.P. and S.G. Thompson, *Quantifying heterogeneity in a meta-analysis*. Stat Med, 2002. **21**(11): p. 1539-58.
52. Higgins, J.P.T., et al., *Measuring inconsistency in meta-analyses*. BMJ : British Medical Journal, 2003. **327**(7414): p. 557-560.
53. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 2011 March 2011 [cited 2015 10.12.]; Version 5.1.0:[Available from: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)].
54. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(12): p. 1294-302.
55. Scope, A., et al., *Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption*. Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(34): p. 5390-6.
56. Jatoi, A., et al., *Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB)*. Cancer, 2008. **113**(4): p. 847-53.
57. Scope, A., et al., *A prospective randomized trial of topical pimecrolimus for cetuximab-associated acnelike eruption*. J Am Acad Dermatol, 2009. **61**(4): p. 614-20.
58. Jatoi, A., et al., *Does sunscreen prevent epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash? Results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N05C4)*. Oncologist, 2010. **15**(9): p. 1016-22.
59. Lacouture, M.E., et al., *Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(8): p. 1351-7.
60. Jatoi, A., et al., *Prophylactic tetracycline does not diminish the severity of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash: results from the North Central Cancer Treatment Group (Supplementary N03CB)*. Supportive Care in Cancer, 2011. **19**(10): p. 1601-7.
61. Wohlrab, J., et al., *Barrier protective use of skin care to prevent chemotherapy-induced cutaneous symptoms and to maintain quality of life in patients with breast cancer*. Breast Cancer (Dove Med Press), 2014. **6**: p. 115-22.

## Literaturverzeichnis

62. Wang, Y., et al., *Randomized double-blind trial of prophylactic topical Evozac((R)) Calming Skin Spray for gefitinib-associated acne-like eruption*. *Onco Targets Ther*, 2014. **7**: p. 1261-6.
63. Arrieta, O., et al., *Randomized, open-label trial evaluating the preventive effect of tetracycline on afatinib induced-skin toxicities in non-small cell lung cancer patients*. *Lung Cancer*, 2015. **88**(3): p. 282-8.
64. Kobayashi, Y., et al., *Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: HGCSG1001 study; J-STEPP*. *Future Oncol*, 2015. **11**(4): p. 617-27.
65. Grevelman, E.G. and W.P. Breed, *Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling*. *Annals of Oncology*, 2005. **16**(3): p. 352-8.
66. Shin, H., et al., *Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia: a systematic review and meta-analysis*. *Int J Cancer*, 2015. **136**(5): p. E442-54.
67. Rodriguez, R., et al., *Minoxidil (Mx) as a prophylaxis of doxorubicin--induced alopecia*. *Annals of Oncology*, 1994. **5**(8): p. 769-70.
68. Duvic, M., et al., *A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia*. *J Am Acad Dermatol*, 1996. **35**(1): p. 74-8.
69. Hidalgo, M., et al., *A phase I trial of topical topitriol (calcitriol, 1,25-dihydroxyvitamin D3) to prevent chemotherapy-induced alopecia*. *Anticancer Drugs*, 1999. **10**(4): p. 393-5.
70. Macduff, C., et al., *The effectiveness of scalp cooling in preventing alopecia for patients receiving epirubicin and docetaxel*. *European Journal of Cancer Care*, 2003. **12**(2): p. 154-61.
71. McGarvey, E.L., et al., *An evaluation of a computer-imaging program to prepare women for chemotherapy-related alopecia*. *Psycho-Oncology*, 2010. **19**(7): p. 756-66.
72. Santini, D., et al., *Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(10): p. 1020-4.
73. *Glossary of Terms in The Cochrane Collaboration* 2005 May 2015 [cited 2016 28.02.].
74. Granai, C.O., et al., *The use of minoxidil to attempt to prevent alopecia during chemotherapy for gynecologic malignancies*. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 1991. **12**(2): p. 129-32.
75. Villani, C., et al., *Prevention by hypothermic cap of antineoplastic induced alopecia*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1986. **7**(1): p. 15-7.
76. Robinson, M.H., A.C. Jones, and K.D. Durrant, *Effectiveness of scalp cooling in reducing alopecia caused by epirubicin treatment of advanced breast cancer*. *Cancer Treatment Reports*, 1987. **71**(10): p. 913-4.
77. Parker, R., *The effectiveness of scalp hypothermia in preventing cyclophosphamide-induced alopecia*. *Oncol Nurs Forum*, 1987. **14**(6): p. 49-53.
78. Giaccone, G., et al., *Scalp hypothermia in the prevention of doxorubicin-induced hair loss*. *Cancer Nurs*, 1988. **11**(3): p. 170-3.
79. Kargar, M., et al., *Efficacy of penguin cap as scalp cooling system for prevention of alopecia in patients undergoing chemotherapy*. *Journal of Advanced Nursing*, 2011. **67**(11): p. 2473-7.
80. van den Hurk, C.J., W.P. Breed, and J.W. Nortier, *Short post-infusion scalp cooling time in the prevention of docetaxel-induced alopecia*. *Supportive Care in Cancer*, 2012. **20**(12): p. 3255-60.
81. Betticher, D.C., et al., *Efficacy and tolerability of two scalp cooling systems for the prevention of alopecia associated with docetaxel treatment*. *Support Care Cancer*, 2013. **21**(9): p. 2565-73.
82. Peck, H.J., H. Mitchell, and A.L. Stewart, *Evaluating the efficacy of scalp cooling using the Penguin cold cap system to reduce alopecia in patients undergoing chemotherapy for breast cancer*. *European Journal of Oncology Nursing*. **4**(4): p. 246-248.

## Literaturverzeichnis

83. Mols, F., et al., *Scalp cooling to prevent chemotherapy-induced hair loss: practical and clinical considerations*. Support Care Cancer, 2009. **17**(2): p. 181-9.
84. Edelstyn, G.A., M. MacDonald, and K.D. MacRae, *Doxorubicin-induced hair loss and possible modification by scalp cooling*. Lancet, 1977. **2**(8031): p. 253-4.
85. Kennedy, M., et al., *The effects of using Chemocap on occurrence of chemotherapy-induced alopecia*. Oncol Nurs Forum, 1983. **10**(1): p. 19-24.
86. Satterwhite, B. and S. Zimm, *The use of scalp hypothermia in the prevention of doxorubicin-induced hair loss*. Cancer, 1984. **54**(1): p. 34-7.
87. Ron, I.G., et al., *Scalp cooling in the prevention of alopecia in patients receiving depilating chemotherapy*. Supportive Care in Cancer, 1997. **5**(2): p. 136-8.
88. Lovejoy, N.C., *Preventing hair loss during adriamycin therapy*. Cancer Nurs, 1979. **2**(2): p. 117-21.
89. Gardani, G., et al., *A case-control study of Panicum Miliaceum in the treatment of cancer chemotherapy-induced alopecia*. Minerva Medica, 2007. **98**(6): p. 661-4.
90. Egger, M. and G.D. Smith, *Bias in location and selection of studies*. BMJ 1998. **316**: p. 61-6.
91. Institute, N.C. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0*. 2009; Available from: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf).
92. Guyatt, G., et al., *GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(4): p. 383-94.
93. Sapadin, A.N. and R. Fleischmajer, *Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications*. J Am Acad Dermatol, 2006. **54**(2): p. 258-65.
94. Haider, A. and J.C. Shaw, *Treatment of acne vulgaris*. JAMA, 2004. **292**(6): p. 726-735.
95. Weinstein, G.D., et al., *Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: Two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks*. J Am Acad Dermatol, 2003. **48**(5): p. 760-7.
96. Zouboulis, C.C., *Retinoids--which dermatological indications will benefit in the near future?* Skin pharmacology and applied skin physiology, 2001. **14**(5): p. 303-15.
97. Cao, C., et al., *EGFR activation confers protections against UV-induced apoptosis in cultured mouse skin dendritic cells*. Cellular Signalling, 2008. **20**(10): p. 1830-1838.
98. Luu, M., et al., *Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib*. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2007. **23**(1): p. 42-5.
99. Tanno, O., et al., *Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier*. Br J Dermatol, 2000. **143**(3): p. 524-31.
100. Namazi, M.R., *Nicotinamide in dermatology: a capsule summary*. Int J Dermatol, 2007. **46**(12): p. 1229-31.
101. Ballanger, F., et al., *Anti-inflammatory effects of lithium gluconate on keratinocytes: a possible explanation for efficiency in seborrhoeic dermatitis*. Arch Dermatol Res, 2008. **300**(5): p. 215-23.
102. Loden, M., *The clinical benefit of moisturizers*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2005. **19**(6): p. 672-88; quiz 686-7.
103. Gupta, A.K. and M. Chow, *Pimecrolimus: a review*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2003. **17**(5): p. 493-503.
104. Kaliyadan, F., A. Nambiar, and S. Vijayaraghavan, *Androgenetic alopecia: an update*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2013. **79**(5): p. 613-25.
105. Norwood, O.T., *Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia)*. Dermatol Surg, 2001. **27**(1): p. 53-4.

## Literaturverzeichnis

106. Bulow, J., et al., *Frontal subcutaneous blood flow, and epi- and subcutaneous temperatures during scalp cooling in normal man*. Scand J Clin Lab Invest, 1985. **45**(6): p. 505-8.
107. Gregory, R.P., et al., *Prevention of doxorubicin-induced alopecia by scalp hypothermia: relation to degree of cooling*. British Medical Journal (Clinical research ed.), 1982. **284**(6330): p. 1674-1674.
108. Maxwell, M.B., *Scalp tourniquets for chemotherapy-induced alopecia*. Am J Nurs, 1980. **80**(5): p. 900-3.
109. Saleh, A.S.M., et al., *Millet Grains: Nutritional Quality, Processing, and Potential Health Benefits*. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2013. **12**(3): p. 281-295.
110. Pradeep, P.M. and Y.N. Sreerama, *Impact of processing on the phenolic profiles of small millets: evaluation of their antioxidant and enzyme inhibitory properties associated with hyperglycemia*. Food Chem, 2015. **169**: p. 455-63.
111. Grant, W.B. and M.F. Holick, *Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review*. Altern Med Rev, 2005. **10**(2): p. 94-111.
112. Paus, R., et al., *Topical calcitriol enhances normal hair regrowth but does not prevent chemotherapy-induced alopecia in mice*. Cancer Res, 1996. **56**(19): p. 4438-43.
113. Lemieux, J., E. Maunsell, and L. Provencher, *Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: a literature review*. Psychooncology, 2008. **17**(4): p. 317-28.
114. Wallengren, J., *Neuroanatomy and neurophysiology of itch*. Dermatol Ther, 2005. **18**(4): p. 292-303.
115. Mir, O. and R. Coriat, *Aprepitant for pruritus: drug-drug interactions matter*. Lancet Oncol, 2012. **13**(10): p. 964-5.
116. CEBM. *Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)* 2015 27.10.2015 [cited 2015 27.10.]; Available from: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.

### Thesen

1. Die in der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit zusammengestellte Evidenz war Grundlage der evidenzbasierten Empfehlungen und Statements der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ und bildete die Grundlage der Empfehlungen der Mandatsträger der vertretenden Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen.
2. Keine der untersuchten Substanzen zur Prävention des Anti-EGFR-Therapie-induzierten akneiformen Exanthems konnte effektiv das Auftreten eines Rashs unterbinden.
3. Der prophylaktische Einsatz von oralen Tetrazyklinen ist trotz der Heterogenität der einzelnen Studien und der teils divergierenden Ergebnisse insgesamt zur Schweregradreduktion des Anti-EGFR-Therapie-induzierten Rashs geeignet.
4. Eine topische Prophylaxe des EGFRi-induzierten akneiformen Exanthems mit Niacinamid-Creme zeigte signifikante Vorteile in der Symptomkontrolle von Hautirritationen, Xerosis cutis und Pruritus und kann daher erwogen werden.
5. Eine präventive Kombinationsbehandlung mit Sonnen-, Feuchtigkeits- und Hydrocortisoncreme sowie oralen Tetrazyklinen reduzierte im Vergleich zu einer reaktiven Therapie signifikant die Inzidenz von EGFRi-induziertem Rash  $\geq$  Grad 2 (OR: 0,21; 95 % KI: 0,11-0,39). Die Effekte der Einzelinterventionen sind schwer abschätzbar. Aufgrund mangelnder isolierter Betrachtungen in Studien hoher Evidenz kann bezüglich der Prävention des Anti-EGFR-Therapie-induzierten Rashs mittels topischen Kortikosteroiden keine abschließende Aussage getroffen werden.
6. Die präventive Verwendung des auf dem deutschen Markt nicht verfügbaren Evozac<sup>®</sup> Haut-Sprays reduzierte signifikant die Inzidenz von EGFRi-induziertem Rash  $\geq$  Grad 2 (OR: 0,38; 95 % KI: 0,15-0,96).
7. Der Einsatz des Calcineurinantagonisten Pimecrolimus, dem einzig untersuchten Therapeutikum gegen den EGFRi-induzierten Rash, erwies sich als unwirksam.

## Thesen

8. Unter den physikalischen Maßnahmen reduzierte lediglich der Einsatz einer Kopfhautkühlung unter Chemotherapie signifikant die Inzidenz einer Alopezie > Grad 2 (OR: 0,11; 95 % KI: 0,07-0,17) und kann daher als prophylaktische Maßnahme zur Vermeidung einer Chemotherapie-induzierten Alopezie angeboten werden. Eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Analyse sollte vor Einsatz aufgrund häufiger Nebenwirkungen (insbesondere ausgeprägter Kälte mit einhergehenden Kopfschmerzen) erfolgen.
  
9. Es konnte keine der untersuchten medikamentösen Prophylaxen der Chemotherapie-induzierten Alopezie überzeugen. Zudem existieren aktuell keine Studien hoher Evidenz zur effektiven medikamentösen oder nicht-medikamentösen Therapie der Chemotherapie-induzierten Alopezie.
  
10. Die Off-Label-Therapie mit Aprepitant führte zu einer deutlichen Reduktion des EGFR-induzierten Pruritus, auch bei ansonsten therapierefraktärem Juckreiz (mittlere VAS-Score-Reduktion um 5,7 Punkte; 95 % KI: 4,76-6,64).

## Anlagen

### Anlagen

#### Anlage 1 Suchstrategien

Tabelle 14: Suche in Medline am 6.11.2013 (Ovid) und 03.02.2015 (Pubmed)

Struktur	Suchstrategie	Treffer
<b>Design:</b>	1 randomized controlled trial.pt.	388641
	2 controlled clinical trial.pt.	89788
	3 randomized.ab.	304099
	4 placebo.ab.	163300
	5 drug therapy.fs.	1761611
	6 randomly.ab.	215184
	7 trial.ab.	320086
	8 groups.ab.	1367816
	9 or/1-8	3415053
	10 (animals not (animals and humans)).sh.	3959628
	11 9 not 10	2927238
<b>CTX: alle Chemos</b>	12 exp Chemotherapy, Adjuvant /ae, to, tu	1259
	13 exp Consolidation Chemotherapy /ae, to, tu	8
	14 exp Antineoplastic Protocols /ae, to, tu	101356
	15 exp Chemoradiotherapy /ae, to, tu	533
	16 exp Induction Chemotherapy /ae, to, tu	62
	17 exp Maintenance Chemotherapy /ae, to, tu	19
	18 exp Antineoplastic Agents /ae, to, tu	353321
	19 or/12-18	422124
	<b>monoclonal antibody</b>	20 exp Molecular Targeted Therapy /ae, to, tu
21 exp Receptor, Epidermal Growth Factor /ae, to, tu, ai		116
22 exp Epidermal Growth Factor /ae, to, tu		1092
23 EGF $\delta$ /ae, tu, to		428
24 Small molecules/ae, tu, to		0
25 Monoclonal antibodies/ae, tu, to		50225
26 Tyrosine kinase inhibitors/ae, tu, to		0
27 or /20-26		50244
<b>Beispiel-Substanzen:</b>	28 (Cetuximab or Panitumumab).mp	6217
	29 (Cetuximab or Panitumumab).tw	5036
	30 (Erlotinib or Gefitinib or Vandetanib or vemurafenib).mp	11123
	31 (Erlotinib or Gefitinib or Vandetanib or vemurafenib).tw	9142
	32 (afatinib or lapatinib or imatinib or axitinib).tw	11386
	33 (afatinib or lapatinib or imatinib or axitinib).mp	13661
	34 (dasatinib or nilotinib or bosutinib or regorafenib).tw	2723
	35 (dasatinib or nilotinib or bosutinib or regorafenib).mp	3116
	36 (sorafenib or sunitinib or pazopanib).tw	5778
	37 (sorafenib or sunitinib or pazopanib).mp	6558
	38 (vandetanib or regorafenib or ponatinib or cabozantinib).tw	601
39 (vandetanib or regorafenib or ponatinib or cabozantinib).mp	625	
40 or/28-39	35646	
41 19 or 27 or 40	470776	
<b>Aufgetretene Hauttoxizitäten (allgemein):</b>	42 Skin reactions.mp. or Skin reaction $\delta$ .tw.	7030
	43 Skin toxicity.mp. or skin toxicit $\delta$ .tw.	1313
	44 Skin lesion $\delta$ .mp. or skin lesion $\delta$ .tw.	20815
	45 dermatologic $\delta$ toxic $\delta$ effects.tw or Exp drug eruptions/pc	367
	46 or/42-45	29209

## Anlagen

Struktur	Suchstrategie	Treffer
<b>Aufzählung der Hauttoxizitäten</b>	47 exp exanthema/ci, pc	1733
<b>Hand-Fuß-Syndrom (HFS)</b>	48 (hand adj3 foot adj3 syndrom\$).tw or (hand adj3 foot skin adj3 reaction\$).tw.	1959
	49 exp foot dermatoses/ci, dt, pc or exp hand dermatoses/ci, dt, pc	3909
<b>Akneiformes Exanthem (Rash) inkl. Hauttrockenheit</b>	50 (Acneiform adj3 rash).tw	216
	51 (Acneiform adj3 dermatitis).tw	62
	52 (Skin adj3 rash).tw	4245
	53 (Papulopustular adj3 rash).tw	46
	54 exp folliculitis/ci, pc	147
	55 (xerotic\$ skin or Xerotic\$ dermatitis).tw	35
	56 fissur\$.tw	13092
	57 (Skin cracking or Dry skin or Cutaneous dryness).tw	1244
	58 Exp Paronychia/ci,pc	88
<b>Nagelveränderungen</b>	59 (nail adj3 change\$).tw.	741
	60 exp nail diseases/ci, pc	733
	61 Exp onycholysis/ci, pc	25
<b>Pruritus</b>	62 Exp pruritus/ci, pc	1949
<b>Alopezie</b>	63 Exp alopecia/ci, pc	1896
	64 (hair chang\$ or hair growth abnormalit\$).tw	128
	65 Exp photosensitivity disorders/ci, pc	3034
	66 or/47-65	33789
	67 46 or 66	61779
<b>Supportive Therapien allgemein</b>	68 chemoprotect\$.mp.	1357
	69 Protective Agents/	3820
	70 protect\$.tw.	540822
	71 ((supportiv\$ adj3 care) or (supportiv\$ strategy3 care)).tw	9917
	72 prevention.tw	361701
	73 prophylaxis.tw	14
	74 treatment.tw	2 969 963 streichen
	75 or/68-73	884 790
<b>Beispielsubstanzen</b>	76 (Hydrocortison\$ adj5 cream\$).tw	230
	77 (Pimecrolimus adj5 cream).tw	285
	78 (Tazaroten\$ adj5 cream\$).tw	74
	79 (Alclometason\$ adj5 cream\$).tw	10
	80 (Fluocin\$ adj5 cream\$).tw	111
	81 (Clindamycin\$ adj5 cream\$).tw	88
	82 (Vitamin K1 adj5 cream\$).tw	4
	83 (Urea adj5 cream\$).tw	78
	84 vitamin E.tw or aprepitant.tw or (NK adj3 antagonist).tw	23922
	85 Exp glucocorticoids/tu	72957
	86 EXP *premedication	10277
	87 (Salicylic adj5 acid\$).tw	8484
	<b>Tetracyclines</b>	88 Exp tetracyclines/tu
89 (Minocyclin\$ or Doxycyclin\$ or Isotretinoin\$ or Biotin\$).tw		42162
90 (Zinc adj5 oxid\$).tw or Calcineurin\$ adj3 inhibitor\$.tw		7002
<b>Antimicrobials</b>	91 Antimicrobial\$.tw	93987
<b>Calcineurin inhibitors</b>	92 Exp sunscreensing agent/tu or Exp vitamin B complex/tu	24426
<b>Antihistamines</b>	93 Histamine antagonists/tu or Pyridoxine.tw	5859
	94 ((H1 adj3 antagonist\$) or (H2 adj3 antagonist\$)).tw	8285
	95 or/76-94	304 507
	96 75 or 95	1166353
<b>Zusammenfassung</b>	97 11 and 41 and 67 and 96	1026

## Anlagen

**Tabelle 15: Suche in Central am 29.10.2013**

Strategy	Treffer
#1 (cisplatin OR cis-diaminedichloroplatinum OR platinum OR organoplatinum OR oxaliplatin OR carboplatin)	9456
#2 (paclitaxel OR docetaxel OR cabazitaxel OR taxan* OR toxoid*)	4992
#3 (cetuximab OR panitumumab OR erlotonib OR gefitinib OR vandetanib or vemurafenib)	671
#4 (afatinib OR lapatinib OR imatinib OR axitinib OR dasatinib OR nilotinib OR bosutinib OR regorafenib OR sorafenib OR sunitinib OR pazopanib OR vandetanib OR regorafenib OR ponatinib OR cabozantinib)	957
#5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4)	13771
#6 (therap* OR adverse OR toxic* OR skin* OR react*)	427277
#7 (#5 AND #6) Adverse events der Chemotherapien	9781
#8 MeSH descriptor Tetracycline, this term only	47
#9 ((Hydrocortison* OR Pimecrolimus* OR tazarot* OR aclometason* OR fluocin* OR clindamycin* OR vitamin NEXT K1 OR urea*) NEXT cream)	303
#10 (vitamin* NEXT E * OR aprepitant OR NK NEXT antagonist OR H* NEXT antagonist*)	34926
#11 (salicylic* acid OR Calcineurin* inhibitor OR histamine* antagonist*OR zinc* oxid* or antimicrobial*)	7395
#12 (minocyclin* or doxycylin* or isotretinoin* or biotin*)	1044
#13 (protect*NEXT agent* OR chemoprotect* OR protect* ORsuppotiv* NEXT car* OR support* NEXT strateg* NEXT care OR prevent*OR prophylax*)	18196
#14 (#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13) Supportive Therapien	59301
#15 (skin*NEXT tox* OR skin*NEXT react* OR skin* NEXT lesio*OR dematologic* NEXT tox* OR dermatologic* NEXT effect*)	574
#16 MeSH descriptor exanthema, this term only	8
#17 MeSH descriptor Folliculitis, this term only	5
#18 MeSH descriptor Nail Diseases, this term only	46
#19 MeSH descriptor Paronychia, this term only	3
#20 MeSH descriptor Onycholysis, this term only	3
#21 MeSH descriptor Pruritus, this term only	92
#22 MeSH descriptor Alopecia, this term only	59

## Anlagen

Strategy	Treffer
#23 MeSH descriptor Photosensitivity Disorders, this term only	12
#24 (exanthem* OR folliculitis OR nail NEXT disease* OR paronychia OR onycholysis OR pruritus OR alopecia OR photosensitiv* NEXT disorder*)	5746
#25 (hand* NEXT foot* NEXT syndrom* OR hand* NEXT foot* NEXT react*)	163
#26 (acneform* NEXT rash) OR (acneform* NEXT dermatitis*) OR (skin NEXT rash) OR (papulopustular NEXT rash)	642
#27 (Xerotic* next skin or xerotic* next dermati* or fissure* or skin next cracking or dry next skin or cutaneous next dryness or hair next chang* or hair growth abnormalit*)	1413
#28 (#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27) Hauttoxizitäten	8208
#29 (#7 AND #14 AND #27)	6

## Anlagen

### Anlage 2 Evidenzbewertung nach Oxford

Tabelle 16: CEBM Levels of Evidence, 2009 [116]

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
<b>1a</b>	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) of inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
<b>1b</b>	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
<b>1c</b>	All or none	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses
<b>2a</b>	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
<b>2b</b>	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses

## Anlagen

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
<b>2c</b>	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
<b>3a</b>	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
<b>3b</b>	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
<b>4</b>	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
<b>5</b>	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or “first principles”

## Anlagen

### Anlage 3 Evidenzbewertung nach SIGN

Tabelle 17: Evidenzklassifikation nach SIGN [42]

Evidenzlevel	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fallkontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrung (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fallkontroll- oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nichtanalytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

## Anlage 4 Evidenztabelle zur Prävention /Therapie des medikamentösen Tumortherapie-induzierten akneiformen Exanthems

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primärer Endpunkt	Sekundärer Endpunkt	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Scope, A.</b> <b>2007</b> <b>[55]</b> Journal of Clinical Oncology	Monocenter, randomized, double-blinded, placebo- controlled study  2 arms  N = 48  USA  10/2005 - 07/2006	Colorectal Cancer Stage IV  ≥ 18 years, mean age 60 (39-83; SD: 11)  32 (67 %) male  No significant differences between the 2 arms in age, sex, skin type, history of acne or rosacea, and concomitant CTX  Cetuximab treatment with or without additional CTX	N = 24  Minocycline 100 mg/d orally  Open-label tazarotene 0.05 % cream application to one side of the face (N=12 left, N = 12 right) twice a day  Treatment started at same time as initiation of cetuximab therapy; continued for 8 weeks	N = 24  Oral Placebo once a day  Open-label tazarotene 0.05 % cream application to one side of the face (N = 12 left, N = 12 right) twice a day  Treatment started at same time as initiation of cetuximab therapy; continued for 8 weeks	<b>Primary                      Endpoint:</b> Difference in total face lesion counts at week 8  <b>Secondary                      Endpoint:</b> Differences in total face lesion counts at weeks 1-4  Effect of topical tazarotene via difference in lesion count between	<b>Total face                      lesion                      counts at                      week 8:</b>  Mean: 60.2 (SD: 61.0) vs. 58.5 (SD: 41.0)  p = 0.219	<b>Total face                      lesion                      counts at                      weeks 1-4:</b>  Mean Week 1: 17.1 (SD: 20.9) vs. 47.9 (SD: 55.4)  Mean Week 2: 34.3 (SD: 35.6) vs. 132.5 (SD: 108.5)  Mean Week 4: 61 (SD: 76.2) vs. 110.2 (SD: 72.8)  4 (20 %) vs. 8 (42 %) had		2b/1-  Small sample size  High drop-out rate  Tazarotene treatment without placebo control  “Prophylaxis with oral minocycline may be useful in decreasing the severity of the acneiform rash during the first month of cetuximab treatment.”  “...similarity of the rash across agents suggests that our results are

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patientenmerkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
					treated and observed sides of the face		moderate to severe facial rash at week 4 ( $p = 0.13$ )  At week 4 no statistical difference in the frequency of skin dryness and nail and mucosal toxicities  <b>Effect of tazarotene:</b> 14 (32.6 %) discontinued prematurely as a result of local irritation; 3 (7 %) stopping after 1 month		generalizable to other EGFRIs.”  “Topical tazarotene is not recommended for management of cetuximab-related rash.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patientenmerkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  Bewertung des Autors
							<p>(subjective lack of efficacy compared to control); 21 (60 %) (9 from Minocycline, 12 from Placebo) compliant at week 8;</p> <p>At week 4 (N = 39) 34 (87 %) no difference in rash severity; in 4 (10 %) rash assessed as more severe on tazarotene side of face</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patientenmerkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							In 4 (8,3 %) of placebo group, cetuximab treatment was interrupted because of grade 3 dermatologic AE  6 vs. 7 excluded from analysis (mostly because POD)		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patientenmer- kmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention  Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle  Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt  Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt  Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Scope, A.</b> <b>2009</b> <b>[57]</b>  Journal of the American Academy of Dermatology	Monocenter, randomized, prospective, open-label, blinded (2 investigators) study  N = 24  USA  10/2006 – 10/2007	CRC stage IV  Acneiform facial rash  Mean age: 52.2 years (SD: 12.6; range: 23-75)  17 (70.8 %) male  Cetuximab (median length of treatment before enrollment: 2 weeks; range:1-52 weeks) treatment with or without CTX	N = 24  Pimecrolimus 1 % cream to one side of the face twice daily (morning + bedtime) for 5 weeks	N = 24  Other side of the face without intervention	<b>Primary Endpoint:</b> Difference in lesion counts between treated and observation sides at week 5  <b>Secondary Endpoint:</b> Differences in lesion counts at other time points  Differences in rash severity in global visual assessment  Differences in observer assessment of	Statistically significantly greater decrease for treatment than observation sides of the face (p = 0.02)	<b>Differences in lesion counts:</b> Statistically significantly greater decrease for treatment than observation side at week 2 (p < 0.001); differences non statistically significant at week 7  <b>Rash severity:</b> No significant differences, but 4 (17 %) differences with milder		2b-/1-  Small sample size  High drop-out rate  No placebo  Not double- blinded  “In conclusion, pimecrolimus application did not translate to clinically significant benefit in patients with cetuximab- related facial rash.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patientenmer- kmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
					<p>global rash severity (compared with baseline)</p> <p>Rash-related symptoms (assessment by patients)</p> <p>Assessment by 1 dermatologist, patient self-reporting and 2 dermatologists blinded to treatment (reviewed images of both sides of faces)</p>		<p>rash (3) and/or less erythema (3) on treated side (in 3/4, differences evident by week 2); in 2 (8.5 %) rash worse on treatment side (1 with contact allergic reaction, 1 with more itching, burning, redness on treated side at week 2 and 5)</p> <p><b>Differences in global rash severity:</b></p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patientenmer- kmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							<p>Statistically significant bilateral decreases at weeks 2, 5, 7 (baseline vs. week 5: 47.8 % vs. 19.4 % with moderate to severe rash; 30.4 % vs. 23.7 % with moderate to severe erythema; <math>p &lt; 0.001</math>)</p> <p><b>Rash-related symptoms:</b> lower proportion of moderate to severe itch, burning,</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patientenmer- kmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							dryness, redness (baseline to week5)  4 excluded from analysis (2 lost to follow-up, 1 withdrew consent, 1 allergic contact dermatitis) before week 5, 4 dropped out before week 7		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp  (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale  (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention  Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle  Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt  Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt  Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
Jatoi, A. 2008 [56] Cancer	Monocenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled study  2 arms  N = 65  02/2005 - 07/2005	Cancer  Median age 71 (40- 84) in intervention vs. 63 (49-84) in control  38 % female  EGFRI	N = 31  Tetracycline (500 mg) orally twice a day for 28 days	N = 30  Identical placebo at the same frequency for 28 days	<b>Primary Endpoint:</b> Incidence of rash (patient- reported question- naire and physician- reported as per the NCI-CTC V. 3)  <b>Secondary Endpoint:</b> Incidence of rash severity  Changes in QOL scores from baseline (with	<b>Patient- reported:</b> By week 4: 15 (68 %) vs. 20 (80 %) (p = 0.35)  By week 8: 14 (70 %) vs. 15 (94 %) (p = 0.07)  <b>Physician- reported:</b> By week 4: 16 (70 %) vs. 22 (76 %) (p = 0.61)  By week 8: 13 (87 %) vs. 16 (84 %) (p = 0.84)	<b>Patient- reported rash severity (grade 2 or &gt; 50 % surface area):</b> By week 4: 0 vs. 1 (4 %) (p = 0.45)  By week 8: 0 vs. 3 (19 %) (p = 0.04)  <b>Physician- reported rash severity (grade 2 or &gt; 50 % surface area):</b> By week 4: 4 (17 %) vs. 16	Conducted within the North Central Cancer Treatment Group	1b/1+  Small sample size  High drop-out rate  No specific cancer and EGFRI information  “...tetracycline did not appear to decrease the incidence of rash compared with placebo.”  “...prescribing this antibiotic to prevent an

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
					SKINDEX- 16 question- naire)  Incidence of AE		(55 %) (p = 0.009)  By week 8: 4 (27 %) vs. 9 (47 %) (p = 0.3)  <b>Changes in QOL (higher median percentage is more favorable):</b> no uniform, statistically significant differences across the study arms with exceptions:  Skin itching: median percentage of baseline		EGFR inhibitor- induced rash cannot be clinically recommended based on these data.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							<p>at week 4: 83 % vs. 50 % (p = 0.005)</p> <p>Skin burning/stin ging, skin irritation, being bothered by persistence/ recurrence of skin condition favored the tetracycline arm</p> <p>Annoying about own skin: median percentage of baseline at week 8: 67 % vs.</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							<p>100 % (p = 0.04)</p> <p><b>Incidence of AE:</b> no statistically significant differences</p> <p>15 vs. 12 patients completed study per protocol and provided all 8 weeks of booklet information</p> <p>Median time on study: 28 (3-82) days vs. 27 (4-48) days (p = 0.18)</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp  (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale  (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention  Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle  Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt  Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt  Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
Jatoi, A. 2010 [58] Oncologist	Monocenter, randomized, double-blinded, placebo- controlled study  2 arms  N = 116  USA  10/2006 - 06/2007	Cancer  Median age: 63 (36-90) years in intervention vs. 62 (37-88) years in control  Male: 25 (46 %) in intervention vs. 27 (48 %) in control (p = 0.84)  EGFRI	N = 54  Sunscreen (SPF = 60, included 7,5 % titanium dioxide and 7,5 % zinc oxide) applied to the face, trunk and extremities twice a day for 28 days	N = 56  Identical- appearing placebo at the same frequency for 28 days	<b>Primary Endpoint:</b> Incidence of rash (patient- reported questionnaire and physician- reported as per the NCI- CTC V. 3,  <b>Secondary Endpoint:</b> Incidence of rash severity  Changes in QOL from baseline  Incidence of AE	<b>Patient- reported:</b> By week 4: 38 (83 %) vs. 39 (91 %) (p = 0.36)  By week 8: 39 (85 %) vs. 40 (93 %) (p = 0.32)  <b>Physician- reported:</b> By week 4: 38 (78 %) vs. 39 (80 %) (p = 0.36)  By week 8: 42 (78 %) vs. 42 (75 %) (p = 0.82)	<b>Patient- reported rash severity (grade 2 or &gt; 50 % surface area):</b> By week 4: 13 (28 %) vs. 10 (23 %) (p = 0.63)  By week 8: 17 (37 %) vs. 17 (40 %) (p = 0.83)  <b>Physician- reported rash severity (grade 2 or &gt; 50 % surface area):</b> By week 4: 18 (33 %) vs. 29	Conducted as a collaborative trial of the North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic, supported in part by Public Health Service grants  Sunscreen provided by Pharmaceutical Specialties Incorporated, Rochester, Minnesota	1b-/1+  < 80 % patients completed all components of the study with different rates per treatment group  No specific cancer and EGFRI information  “...a sunscreen preparation with an SPF of 60 did not prevent EGFR inhibitor- induced skin rash”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							<p>(52 %) (p = 0.06)</p> <p>By week 8: 21 (39 %) vs. 29 (52 %) (p = 0.19)</p> <p><b>Changes in QOL:</b> decline in QOL (presumably related to rash development); no major differences between the study arms</p> <p><b>Incidence of AE:</b> Sunscreen was well tolerated; low and nearly identical rates</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							<p>of AE in the study arms</p> <p>4 vs. 6 patients stopped taking EGFRi within the first month</p> <p>55 % vs. 73 % completed all components of the study</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Lacouture, M.E. 2010 [59]</b>  Journal of Clinical Oncology	Multicenter, randomized, open-label, phase II trial  2 arms  N = 95  USA  Data cutoff: 3.9.2008	mCRC.  Panitumumab 6.0 mg/kg every 2 weeks with FOLFIRI CTX and 9.0 mg/kg every 3 weeks with irinotecan CTX (regimen chosen by investigator)  KRAS status generally well- balanced  ≥ 18 years, median age: 60 (24-84) in intervention vs. 61 (40-86) years in control	N = 48  Pre-emptive skin treatment for 6 weeks beginning on day -1, consisted of skin moisturizer to face, hands, feet, neck, back, and chest daily sunscreen (PABA free, SPF ≥ 15, UVA and UVB protection) to exposed skin areas before going outdoors; topical 1 % hydro-	N = 47  Reactive skin treatment consisted of any treatments the investigator deemed necessary for the management of emergent skin toxicity; could be administered at any time during the 6 weeks  skin moisturizer or sunscreen at any time during the	<b>Primary Endpoint:</b> Difference in Incidence of specific ≥ grade 2 skin toxicities of interest (pruritus, acneiform dermatitis, skin desqua- mation, exfoliative dermatitis, paronychia, nail disorder, skin fissures, skin laceration, pruritic rash, pustular rash, skin infection, skin	<b>Incidence:</b> 14 (29 %) vs. 29 (62 %) (OR 0.3; 95 % CL 0.1 – 0.6)  More than 50 % decrease between the 2 arms  Grade 2 skin toxicities of interest: 11 (23 %, 95 % CL 11 to 35) vs. 19 (40 %, 95 % CL 26 to 54)  Grade 3 skin toxicity of interest: 3 (6 %, 95 % CL 0 to 13) vs. 10	<b>Incidence:</b> all patients experienced at least one AE  Grade 3 or higher AE: 60 % vs. 81 %  Serious AE: 27 % vs. 49 %  <b>AE any grade commonly observed after panitumumab treatment:</b> acneiform dermatitis (77 % vs. 85 %), pruritus (63 % vs. 68 %), pustular rash		1b-/1-  No blinding, no placebo  “...these findings underscore the importance of establishing a pre-emptive, compre- hensive skin toxicity program in patients treated with panitumumab. ”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primärer Endpunkt	Sekundärer Endpunkt	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
		Male: 32 (67 %) in intervention vs. 26 (55 %) in control	cortisone cream to face, hands, feet, neck, back, and chest at bedtime; doxycycline 100 mg twice per day.  Weekly monitoring for compliance and assessment	study if patients chose to do so  Weekly monitoring for compliance and assessment	ulceration, local infection); grouped by system organ class using MedDRA version 9.0 and graded using NCI-CTC V. 3.0 (modified for panitumumab- related skin toxicities)  <b>Secondary Endpoint:</b> Difference in Incidence rates of skin toxicities of any type during the 6- week skin	(21 %, 95 % CL 10 to 33)	(27 % vs. 40 %), paronychia (17 % vs. 36 %); no grade 5 commonly observed AE in either treatment arms  <b>Antitumor Efficacy:</b> Partial response: 7 (15 %) vs. 5 (11 %)  Stable disease rate was similar (50 % vs. 53 %); disease control and		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention  Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle  Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt  Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt  Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
					treatment period  Efficacy and safety of panitumumab given concomitantly with second- line irinotecan CTX  Tumor response (evaluated by using the RECIST with modifications)  Patient- reported QOL (assessed by using DLQI); DLQI summarized by change		progression also similar  Median progression- free survival time: 4.7 months (95 % CI 2.9 to 6.0) vs. 4.1 months (95 % CI 2.9 to 6.2) (HR 1.0; 95 % CI 0.6 to 1.6)  <b>Quality of life:</b> Mean DLQI change in score from baseline to week 3: 1.3 vs. 4.2 points (44 [96 %] vs. 42 [95 %]);		

<b>Referenz</b> (Autor, Jahr, Journal)	<b>Studientyp</b> (Mono- vs. Multi-zentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	<b>Patientenmerkmale</b> (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	<b>Intervention</b> Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	<b>Kontrolle</b> Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	<b>Zielgröße</b>	<b>Primärer Endpunkt</b> Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	<b>Sekundärer Endpunkt</b> Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	<b>Finanzierung</b>	<b>Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)</b>  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
					from baseline to week 3 and week 7		At week 3, 69 % improvement in QOL scores  At week 7, 23 % improvement in QOL scores		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primärer Endpunkt	Sekundärer Endpunkt	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
<p><b>Jatoi, A.</b></p> <p><b>North Central Cancer Treatment Group</b></p> <p><b>2011</b></p> <p><b>[60]</b></p> <p>Supportive Care in Cancer</p>	<p>Monocenter, randomized, double- blinded, placebo-controlled study</p> <p>2 arms</p> <p>N = 65</p> <p>07/2007 - 02/2008</p>	<p>Cancer</p> <p>Median age 67 (39-82) in Intervention, 61 (43-84) in control</p> <p>Male: 23 (70 %) in intervention vs. 18 (56 %) in control</p> <p>EGFRI</p>	<p>N = 33</p> <p>EGFRI-Treatment</p> <p>Tetracycline (500 mg) orally twice a day for 28 days</p>	<p>N = 32</p> <p>EGFRI-Treatment</p> <p>Identical-appearing Placebo (500 mg) orally twice a day for 28 days</p>	<p><b>Primary Endpoint:</b> Incidence of grade 2 rash or worse (symptomatic rash that involves &gt; 50 % of the surface area); assessed rash severity by means of the physician NCI-CTC V.3 and a patient-reported questionnaire</p> <p><b>Secondary Endpoint:</b> Overall rash Incidence</p>	<p><b>Healthcare-provider-reported:</b> 17 (52 %) vs. 14 (44 %) (p = 0,62) after 4 weeks and 26 (79 %) vs. 22 (69 %) (p = 0,41) after 8 weeks</p> <p><b>Patient-reported:</b> 6 (18 %) vs. 8 (25 %) (p = 0,56) after 4 weeks and 16 (48 %) vs. 14 (44 %) after 8 weeks</p>	<p><b>Overall rash incidence:</b> Healthcare-provider-reported: 27 (82 %) vs. 24 (75 %) (p = 0,56) after 4 weeks and 32 (97 %) vs. 30 (94 %) (p = 0,61) after 8 weeks</p> <p>Patient-reported: 30 (91 %) vs. 26 (81 %) (p = 0,30) after 4 weeks and 32 (97 %) vs. 28 (88 %) (p = 0,20) after 8 weeks</p> <p>3 patients in intervention</p>	<p>Conducted within the North Central Cancer Treatment Group</p>	<p>1b/1+</p> <p>Small sample size</p> <p>No specific cancer and EGFRI information</p> <p>“...did not find that tetracycline lessened rash incidence or severity in patients who were taking EGFR inhibitors.“</p> <p>“...possibility of superinfection might perhaps account for the divergent results observed in the current trial as</p>

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patientenmerkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
					Changes in quality of life as per the patient-completed SKINDEX-16 questionnaire and a series of Linear Analogue Self Assessment (LASA) scales  Incidence of adverse events (as per CTC V. 3 and patient-reported)	(p = 0,81) after 8 weeks	arm and 2 on the control arm stopped EGFRi during the study intervention because of rash development (except one who was assigned to intervention arm)  <b>Changes in the quality of life:</b> no observed differences over the 8-week study period  <b>Incidence of adverse events:</b> no		compared to others.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patientenmerkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							statistically significant differences  Median time on study: 29 (4-44) days vs. 29 (4-45) days (p = 0.94)		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patientenmer- kmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Wohlrab, J. 2014 [61]</b>  Breast Cancer: Targets and Therapy	Multicenter, prospective, randomized, reference- controlled crossover study  N = 95  Germany  02/2012 – 04/2013	Breast Cancer  Female  Aged between 25-77 years  Most frequent CTX: epirubicin + cyclophos- phamide + docetaxel/ paclitaxel; cyclophos- phamide + epirubicin + 5- FU; doxorubicin + cyclophos- phamide + docetaxel (+ trastuzumab)	N = 46  Test preparation (TP) twice daily on the whole body for 6 weeks starting on first day of CTX, then standard care (SC) for 6 weeks  TP: lipophilic cream containing 4 % niacinamide, shea butter as lipophilic, and thermal spring water from La Roche-Posay	N = 48  SC for 6 weeks starting on first day of CTX, then TP for 6 weeks	<b>Primary Endpoint:</b> Clinical relevance of the preventive use of niacin- amide- containing barrier- protective TP under real life conditions.  Primary target parameter: DLQI (recorded for 12 weeks)  <b>Secondary Endpoint:</b> Incidence of pruritus, dryness and irritability	No significant differences between TP and SC after 6 weeks in the total DLQI score  Significant superiority of TP for DLQI subscale “symptoms and feelings” after 4 weeks (p = 0.006); after crossover, superiority of TP after week 8 (p = 0.049)  No significant differences for	Significant superiority of TP after 6 weeks in pruritus (p = 0.034), dryness (p = 0.002) and irritability (p = 0.0312)  10 vs. 11 patients discontinued study: 2 vs. 3 due to discomfort of TP, 4 vs. 1 due to unpleasant odor of TP, 0 vs. 1 due to poor compliance of TP treatment,	Fully sponsored by La Roche- Posay Laboratoire Dermato- logique L’Oréal Deutschland GmbH Georg- Glock-Straße 18 40474 Düsseldorf, Germany	2b/1-  23 % drop-out rate  risk of industry bias  “The results of this study favor the niacinamide- containing TP for proactive treatment accompanying cytostatic therapies with classic anti- proliferative substances”  “...further investigations are necessary

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patientenmer- kmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
			as hydrophilic phase (Lipikar® Baume AP, La Roche-Posay Laboratoire Pharma- ceutique, La Roche-Posay, France)  SC: patients usual body care in their individual quantity and frequency		(recorded via VAS)	the other DLQI subscales	4 vs. 6 stopped CTX		in order to strengthen the evidence for the supportive use of topical niacinamide in oncology."

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
Wang, Y. 2014 [62] OncoTargets and Therapy	Monocenter, randomized, double- blinded, placebo- controlled trial  2 arms  N = 118  China  12/2011 - 07/2013	NSCLC stage IIIB (7.8 % in intervention vs. 4.0 % in control) or stage IV (p = 0.678)  Mean age (± SD): 54.3 (± 10.9) years in intervention vs. 57.7 (± 9.6) in control (p = 0.101)  Male: 27 (52.9 %) in intervention vs. 24 (48.0 %) in control (p = 0.619)  Gefitinib	N = 59  Evozac® Calming Skin Spray (started on the same day as initiation of gefitinib therapy) to the face three times a day (1-1-1) for 4 weeks	N = 59  Physiological saline (started on the same day as initiation of gefitinib therapy) to the face three times a day (1-1-1) for 4 weeks	<b>Primary Endpoint:</b> Difference in total number of face lesions at week 4  <b>Secondary Endpoint:</b> Differences in total number of face lesions at weeks 1-3  Difference in rash severity (assessed per the NCI-CTC V.3) at week 4  Difference in rash- associated symptoms	<b>Total number of face lesions, mean (range):</b> 6.18 (0-63) vs. 8.02 (0-59) (p = 0.058) at week 4	<b>Total number of face lesions, mean (range):</b> 0.25 (0-4) vs. 1.10 (0-12) at week 1 (p = 0.031); 2.96 (0-21) vs. 5.34 (0- 38) at week 2 (p = 0.088); 6.67 (0-59) vs. 12.26 (0- 80) at week 3 (p = 0.022)  <b>Incidence of rash:</b> 30 (59 %) vs. 36 (72 %)  <b>Incidence of rash severity (grade ≥ 2):</b> 9	Funded by Evaux Laboratories	1b/1+  “Prophylactic treatment with Evozac Calming Skin Spray appears to decrease the number of facial lesions at the peak of the rash, reduce the incidence of grade 2 or more severe rash and relieve rash- associated symptoms.”  “One reasonable explanation is that the

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
					(itch, dry skin, pain, irritation) at week 4  Plasma concentration of gefetinib at week 4 (using validated high- performance liquid chromato- graphic method with tandem mass spectro- metry)		(17.6 %) vs. 18 (36.0 %) (p = 0.037)  <b>Incidence of rash- associated symptoms (one or more):</b> 7 (13.7 %) vs. 17 (34.0 %) (p = 0.017)  <b>Plasma concen- tration of gefetinib:</b> comparable between the study arms (mean 172.4, median 159.4, range 47.8- 433.0 ng/mL		Evozac Calming Skin Spray contains rich lithium (2.20 mg/L)."

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							vs. mean 170.2, median 145.1, range 51.8– 391.8 ng/mL) (p = 0.533)  8 (5 lost to follow-up, 3 withdrew consent) vs. 9 (4 lost to follow-up, 5 withdrew consent) excluded from analysis		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
Arrieta, O. 2015 [63] Lung Cancer	Monocenter, randomized, open-label study  2 arms  N = 107  Instituto Nacional de Cancerología, Mexico  07/2011 - 12/2013	NSCLC (6.7 % in intervention vs. 11.1 % in control stage IIIB; 93.3 % vs. 88.9 % stage IV)  Mean age (SD): 56.6 (14) vs. 57.5 (14) years  73.3 % vs. 73.3 % female  Oral afatinib 40 mg/d  Afatinib- reduce to 30 mg/d for treatment- related grade 3 or selected prolonged	N = 53  Pre-emptive tetracycline hydrochloride 250 mg capsules every 12 h for 4 weeks + dermatolog. recommend- dations (brief baths with lukewarm water, use sunscreen application > 30 SPF every 4 h in sun exposure areas [face, neck, hands, feet], wear dark clothes, use emollient	N = 54  Dermatolo- gical recommen- dations	<b>Primary Endpoint:</b> Incidence of toxicity of afatinib (assessment by blinded dermatologist at week 0, 2 and 4; graded by CTCAE V. 4.0)  <b>Secondary Endpoint:</b> Dose reduction of afatinib  AE of intervention  Antitumor efficacy	<u>Most common acute skin toxicities in all patients:</u> Rash (65.6 %), pruritus (42.2 %), mucositis (41.1 %), paronychia (33.3 %), curly hair (25.6 %), skin fissures (24.4 %), folliculitis (24.4 %), and trichomegaly (22.2 %)  <u>Rash incidence:</u> 20 (45.5 %) vs. 34 (75.5 %) (RR 0.4 [95 % CI 0.17–0.99] p	<b>Doses reductions:</b> 58 % required afatinib dose reduction due to grade 3 or 4 AEs  No differences between both arms (53.4 % vs. 46.6 %, p = 0.378)  <b>AE of inter- vention:</b> No patients developed AE (such as allergy) to tetracycline  <b>Antitumor efficacy:</b> Overall response rate:		2b/1+  No placebo- controlled  Per-Protocol- Analyses  “Pre-emptive tetracycline was well tolerated and reduced the rash incidence and severity associated with afatinib in more than 60 %.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
		grade 2 AEs (according to CTCAE V. 4.0)	creams, hypoallergenic soap, fingernail care)			= 0.046) Rash grade $\geq$ 2: 7 (15.6 %) vs. 16 (35.6 %) (RR 0.35 [95 % CI 0.12-0.91] p = 0.030)  <u>Average range of all rash grades (Mann- Whitney U test):</u> 38.2 (rank sum of 1719) vs. 52.9 (rank sum of 2380), p = 0.005  <u>Paronychia- Frequency:</u> 28.9 % vs. 44.4 % (p = 0.126)	43.2 % vs. 56.8 % (p = 0.298)  Median follow up time: 10.7 vs. 10.9 months  Median progression free survival time: 8.1 (1.7- 14.3) vs. 12.3 (7.1-17.5) months (p = 0.41)  Overall survival: 62.1 % vs. 46.2 %, p = 0.922)  8 vs. 9 lost to follow-up (3 vs. 5 died, 5		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
						<p><u>Folliculitis- Frequency:</u> 20 % vs. 28.9 % (p = 0.468)</p> <p>No differences in other skin toxicities</p>	vs. 4 did not completed dermato- logical evaluation)		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp  (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale  (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention  Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle  Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt  Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt  Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Kobayashi, Y. 2015 [64]</b>  Future Oncology	Multicenter randomized, open-label clinical trial  2 arms  N = 95  Hokkaido Gastrointestinal Cancer Study Group (HGCSG), Japan  07/2010 - 06/2013	KRAS wild- type mCRC and two prior CTX regimen  Median Age (in years): 70 (48-88) in pre-emptive vs. 68 (54- 81) in reactive group  Male: 25 (53.2 %) vs. 32 (66.7 %)  Pmab (administered at 6.0 mg/kg every 2 weeks) alone (32 vs. 29) or with Irinotecan (12 vs. 18) or	N = 47  Pre-emptive skin treatment from 1 day before first Pmab- contained CTX to 8 weeks  Treatment consisted skin moisturizer and 0,5 % hydrocortisone cream (applied to face, hands, feet, neck, chest and back twice-daily), sunscreen (SPF 25, PFA not more than 8 but less than 4 and UVA + UVB protection;	N = 48  Reactive skin treatment from 1 day before first Pmab- contained CTX to 8 weeks  Treatment consisted only skin moisturizer and sunscreen (if requested)	<b>Primary Endpoint:</b> Cumulative Incidence of ≥ grade 2 skin toxicities during 6 weeks (assessed by an investigator with NCI- CTCAE V. 3.0)  <b>Secondary Endpoints:</b> Centrally reviewed skin toxicities ≥ grade 2 (assessed by a dermatologist with NCI- CTCAE V. 3.0)	<b>At 6 weeks:</b> 21.3 % (10/47; vs. 62.5 % (30/48) RR: 0.34 (95 % CI: 0.19-0.62; p < 0.001)	<b>Centrally reviewed skin toxicities at 6 weeks:</b> 18.6 % (8/43) vs. 50.0 % (22/44) RR: 0.37 (95 % CI: 0.19-0.74; p = 0.002)  Concordance rate for skin toxicities rated as < grade 2 or as ≥ grade 2 during the 6 weeks between investigators' assessment and central review: 75.9 %; 79.1 % (34/43) vs. 72.7 % (32/44)  <b>Median time to first occurrence:</b> Not reached vs.	Funded by the Hokkaido Gastrointestinal Cancer Study Group (HGCSG)	1b-/1-  No blinding, no placebo  “In conclusion, pre-emptive skin treatment could reduce the severity of skin toxicities during Pmab treatment.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
		FOLFIRI (3 vs. 1)	applied to sun-exposed areas before going out) and minocycline 100 mg once a day		Time to first occurrence of skin toxicities $\geq$ grade 2  QOL (examined with DLQI)  Overall survival  Progression-free survival  Time-to-treatment-failure  Overall response rate  Stratified analysis of cumulative Incidence of $\geq$ grade 2 skin toxicities during 6		3.2 weeks HR: 0.35 (95 % CI: 0.20-0.61; log-rank $p < 0.001$ )  <b>QOL:</b> no statistical differences in DLQI score for each time point  <b>Median OS:</b> 8.2 (95 % CI: 5.8-13.1) months vs. 12.1 (95 % CI: 6.7-21.7) months HR: 1.19 (95 % CI: 0.75-1.90; log-rank $p = 0.469$ )  <b>Median PFS:</b> 3.6 (95 % CI: 2.4-4.9) months vs. 4.0 (95 % CI: 2.8-4.5) months		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
					weeks by CTX regimen  Adverse Events		HR: 1.20 (95 % CI: 0.78-1.84; log-rank p = 0.413)  <b>Median TTF:</b> 3.0 (95 % CI: 2.3-4.6) months vs. 3.5 (95 % CI: 2.1-4.6) months HR: 1.23 (95 % CI: 0.80-1.89; log-rank p = 0.343)  <b>ORR:</b> No statistically significant differences (13.3 % vs. 18.2 %, p = 0.530)  <b>Stratified analysis: P<sub>mab</sub> alone (N = 61):</b> 28.1 % vs. 69.0 % RR: 0.41 (95 %		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							<p>CI: 0.22-0.75; p = 0.001) <u>Irinotecan-based regimen (N = 34):</u> 6.7 % vs. 52.6 % RR: 0.13 (95 % CI: 0.02-0.88; p = 0.008)</p> <p><b>AE:</b> No AE associated with assigned skin treatment regimen Main AE: acneiform rash (76.1 % vs. 81.3 %) and hypomagnesemia (60 % vs. 65.2 %)</p> <p>5 vs. 5 discontinued Pmab-CTX Reasons: AE (3 vs. 2; 2 vs. 1</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							because of acneiform rash), patient requests (2 vs. 0), investigators' decision (0 vs. 2) and conversion surgery (0 vs. 1)		

## Anlage 5 Evidenztabelle zur Prävention /Therapie der medikamentösen Tumorthherapie-induzierten Alopecie

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
Shin, H. 2015 [66] International Journal of Cancer	Systematic review (17 studies: 1 double blind RCT, 7 open- label RCTs, 9 non- randomized CCTs)  N = 1098 (range in each study: 6-266)  Searching in PubMed, EMBASE and CENTRAL from 20.06.2013- 31.08.2013	Mainly breast cancer; other solid cancers (e.g. gynecologic, gastro- intestinal tract, lung, prostate)  Doxorubicin (range 30-70 mg/m <sup>2</sup> )- or epirubicin- containing CTX in 12 studies; cyclophos- phamide- or docetaxel- containing CTX (not including	N = 616  <u>Scalp cooling</u> (10 studies): wearing cooling cap (fully refrigerated below 0°C before application) 10-30 min. before CTX until 0-90 min. post-CTX  <u>Scalp compression</u> (1 study): tourniquet inflated above systolic RR prior to,	N = 482  No intervention for chemo- therapy- induced alopecia (CIA)	<b>Primary Endpoint:</b> Occurrence of WHO Grade III- IV alopecia or wearing a wig  <b>Secondary Endpoint:</b> Efficacy of different inter- ventions for CIA  Subgroup- analysis of scalp cooling for CIA- prevention  Incidence of AE  Risk of bias	177 (28.7 %) vs. 365 (75.9 %) suffered CIA  Range of CIA- prevention rates during CTX: 10.0- 100.0 % (mean = 65.2 %, SD = 29 %) vs. 0.0-66.7 % (mean = 27.2 %, SD = 23.4 %)	<b>Efficacy of different interventions:</b> Range of CIA- prevention rates during CTX: 10.0- 100.0 % (mean = 65.2 %, SD = 29 %) vs. 0.0- 66.7 % (mean = 27.2 %, SD = 23.4 %)  <u>Scalp cooling:</u> <u>113/488 vs.</u> <u>253/330</u> <u>developed CIA</u> significant reduce of CIA- development (RR = 0.38, 95 % CI =	2a/2++  “Our results suggest that scalp cooling can prevent CIA in patients receiving chemotherapy .”	

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
		doxorubicin/ epirubicin) in 2 studies; miscellaneous CTX in 3 studies	during and after CTX  <u>Scalp cooling and compression</u> (3 studies)  <u>2 % Topical minoxidil</u> (2 studies) applied twice daily between 1-14 days prior first CTX to end of study  <u>Panicum miliaceum</u> (1 study) orally during CTX				0.32-0.45, I <sup>2</sup> = 73.8 %, p < 0.001)  Without Macduff et al. study, I <sup>2</sup> = 46.3 %  Sensitivity analysis: robust result, not depending on any individual study  <u>Scalp compression:</u> 0/3 vs. 1/3 developed CIA no significant reduce of CIA- development (RR = 0.33,		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							<p>95 % CI = 0.02-5.97)</p> <p><u>Scalp cooling</u> ± <u>compression:</u> 25/63 vs. 44/59 developed CIA significant reduce of CIA_develop- ment (RR = 0.54, 95 % CI = 0.39- 0.74, I<sup>2</sup> = 87.9 %, p &lt; 0.001)</p> <p><u>Minoxidil:</u> 26/34 vs. 27/34 developed CIA no significant reduce of CIA- development</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							<p>(RR = 0.96, 95 % CI = 0.77- 1.21, I<sup>2</sup> = 0.0 %, p = 0.902)</p> <p><u>Panicum miliaceum</u>: 13/28 vs. 40/56 developed CIA no significant reduce of CIA- development (RR = 0.65, 95 % CI = 0.42-1.00)</p> <p><b>Subgroup- analysis</b>: significant efficacy in RCT's and CCT's (regardless of</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							gender, cancer, publication- year, country)  Significant CIA- prevention in all CTX regimen (exception: cyclophos- phamide + MTX + 5-FU)  <b>AE-Incidence:</b> headache and intolerable coldness commonly reported at scalp cooling (incidence- rates of 4.0- 33.3 %)		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							Most of AE not serious  Many participants dropped out  <b>Risk of bias:</b> generally high in all studies		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Patienten- merkmale	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primärer Endpunkt	Sekundärer Endpunkt	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)
<p><b>Grevelman, E.G.</b></p> <p><b>2005</b></p> <p><b>[65]</b></p> <p>Annals Of Oncology</p>	<p>Systematic review</p> <p>53 publications + 3 personal communications (7 randomized, 49 non-randomized)</p> <p>N = about 3232</p> <p>Number of patients varied from 6-180 per study</p> <p>The Netherlands</p>	<p>Cancer</p> <p>Great variation in CTX regimen</p> <p>Type of treatment: adjuvant (7), palliative (9), both (12), unknown (28)</p>	<p>N = about 2520 (in randomized studies N = 121)</p> <p>Scalp cooling (great variation in cooling methods, e.g. ice packs, gel caps or cooling machines)</p>	<p>N = about 712 (in randomized studies N = 112)</p> <p>14 studies with historical control groups</p> <p>No scalp cooling</p>	<p><b>Primary Endpoint:</b> Good hair preservation (WHO grade 0-2 or no wig required or the author mentioned "good hair preservation")</p> <p><b>Secondary Endpoint:</b> Good hair preservation by various post-infusion cooling times</p> <p>AE of scalp cooling</p>	<p>In 6/7 RCTs significant advantage (50 % vs. 19 %; 37 % vs. 0 %; 10 % vs. 0 % and not significant; 25 % vs. 0 %; 100 % vs. 17 %; 85 % vs. 63 %; 75 % vs. 8 %)</p> <p>In 13/14 non randomized studies with historical control, positive results for certain indications</p>	<p><b>Hair preservation:</b> Post-infusion cooling time &lt; 90 min. (1864 cases): Mean = 61 %; median = 71 %, scatter = 0-100 %</p> <p>Post-infusion cooling time ≥ 90 min. (746 cases): Mean = 69 %; median = 76 %; scatter = 11-89 %</p> <p><b>AE of scalp cooling:</b> Scalp cooling generally well tolerated</p>		<p>2a-/2-</p> <p>Many studies with high risk of bias</p> <p>No ITT</p> <p>"Scalp cooling is effective but not for all chemotherapy patients."</p>

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
					Scalp metastases after cooling  CTX regimen and success rates of intervention  Liver function and success rates of intervention	31/35, without historical control, with positive results  Studies before 1995 (1563 cases): Mean = 56 %; median = 61 %; scatter = 0-100 %  Studies since 1995 (1047 cases): Mean = 73 %; median = 81 %; scatter = 25-100 %	headache, complaints of coldness and/or uncomfortable sensations, among others claustropho- bia, mostly reported (AE in general not serious)  In 4/56 studies more than 10 % of patients AE were reason for stopping cooling  Contra- indication for scalp cooling in cases of cold		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							<p>sensitivity, cold agglutinin disease, cryo- globulinemia and cryo- fibrinogen- emia</p> <p><b>Scalp metastases:</b> Examined in 24/58 studies (including 2 studies with 1 patient)</p> <p>No found in 16/24 studies</p> <p>Found in 6/24 studies (in 9 patients)</p> <p>Contra- indication of scalp cooling</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							<p>in case of haemato- logical malignancies + haematogenic metastases</p> <p><b>CTX regimen:</b> Anthracyclines or taxanes with positive results; in combination considerably less positive</p> <p><b>Liver function:</b> Less benefit from cooling in 6/13 studies with abnormal liver function/liver metastasis</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzieru- ng	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Duvic, M. 1996 [68]</b> Journal of the American Academy of Derma- tology	Monocenter, randomized, double- blinded, placebo- controlled study  2 arms  N = 20  USA	Woman who had undergone surgery for primary breast carcinoma  Median age: 44 (31-59) vs. 53 (38-64) years  Adjuvant CTX (initiation at baseline) with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophospha- mide supplemented with methotrexate and	N = 11  1 ml of minoxidil 2 % twice daily to the entire scalp throughout the period of CTX and up to 4 months post-CTX	N = 9  1 ml placebo in the same schedule	<b>Primary Endpoint:</b> hair shedding and hair regrowth (investi- gators' and patients' opinions, assisted with photo- graphs)  <b>Secondary Endpoint:</b> side effects of treatment	<b>Mean (SD) in days from baseline to max. hair loss:</b> 61.8 (18.43) vs. 50.3 (14.26); p = 0.15  <b>Mean (SD) in days from baseline to max. regrowth:</b> 148.5 (37.37) vs. 187.2 (51.07); p = 0.07  <b>Mean (SD) in days of period of baldness:</b> 86.7 (40.09)	Pruritus of the scalp in 4 vs. 8 patients  Scalp folliculitis in 2 vs. 3 patients  Hair growth on the face (cheeks and chin) in 5 vs. 3 patients	Supported by a grant from The Upjohn Company. R. J. T. and L. D. C. are employed by Upjohn; B. A. B. is a contract worker employed by another company	2b-/1-  Very small sample size  Only female  Difference in baseline dates: possible bias (hair may regrow more rapidly in younger, premenopausal women)  "The reduction in the period of baldness appears to be a valid and meaningful result, but the imbalances in the two study groups cannot be disregarded."

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzieru- ng	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
		vinblastine (if necessary)				vs. 136.9 (51.25); p = 0.03  <b>Mean (SD) in days from baseline to first moderate or dense regrowth:</b> 131.2 (42.37) vs. 155.3 (79.99); p = 0.40			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp  (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale  (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention  Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle  Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt  Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt  Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzieru ng	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Rodriguez, R.  Grupo Onco- logico Coope- rativo del Sur (G.O.C.S.)  1994 [67]  Annals of Oncology</b>	Monocenter, randomized, double- blinded, placebo- controlled study  2 arms  N = 48  Argentina  12/1992 – 03/1993	Breast carcinoma (41 pts.)/soft tissue sarcoma (5 pts.), endometrial carcinoma (2 pts.)  Median age: 51 (26-75) years  Female  Doxorubicin (dose range of 50-60 mg/m <sup>2</sup> /cycle) every 21-28 days used as single agent (2 pts.), with DTIC (5 pts.) or with 5-FU – cyclophos- phamide (41 pts.)	N = 24  5 ml of minoxidil (Mx) 2 % topical solution twice a day (starting 24 hours before first CTX) continuously until the occurrence of hair loss or of limiting toxicity	N = 24  5 ml of placebo in the same schedule	<b>Primary Endpoint:</b> Incidence of hair loss  <b>Secondary Endpoint:</b> Incidence of local/systemic toxicity (attributable to Mx or placebo)	21 (88 %) vs. 22 (92 %) with grade 3 (hair loss requiring the use of a wig) (p = ns)  effect observed at the end of second cycle in 90 % vs. 91 % (p = ns)	No toxicity was observed		2b/1-  Small sample size  Only female  Few information about study results (e.g., no p-values, no CI)  “... we do not recommend the twice a day use of Mx 2% topical solution as a preventative of doxorubicin- induced alopecia.“

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp  (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale  (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention  Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle  Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt  Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt  Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Hidalgo, M. 1999 [69]</b>  Anti- Cancer Drugs	Monocenter, randomized, double- blinded, placebo- controlled, phase I trial  2 arms  N = 14  Texas, USA	Breast Cancer (stage II-IV)  Median age: 52 (33-75) years  One male  CAF-CTX (cyclophos- phamide 500 mg/m <sup>2</sup> , adriamycin 50 mg/m <sup>2</sup> , 5-FU 500 mg/m <sup>2</sup> on day 1 every 21 days); 8 palliative CTX (stage IV), 6 adjuvant CTX	N = 12  Topitriol in a cream in 3 different doses and schedules (500 µg topitriol per day for 7 days prior to CTX [2 patients]/ 1000 µg of topitriol per day for 7 days prior to CTX [6 patients] or 2000 µg of topitriol per day 5 days prior and post CTX [4 patients]) topically rubbed over the entire	N = 2  Placebo at two different doses (500 µg [1 patient], 1000 µg [1 patient]) 7 days prior to CTX	<b>Primary Endpoint:</b> Incidence of alopecia grade ≥ 2 (graded according to the NCI- CTC)  <b>Secondary Endpoint:</b> Incidence of dermatitis on drug- exposed areas  Incidence of systemic toxicity potentially attri-	Dose 500 µg: 2 (100 %) vs. 1 (100 %) developed grade 2 alopecia (between days 20-30 post- CTX)  Dose 1000 µg: 6 (100 %) vs. 1 (100 %) developed grade 2 alopecia (between days 20-30 post- CTX)  Dose 2000 µg: 4 (100 %) vs. 0 (100 %) developed alopecia (grade?)	<b>Incidence of dermatitis:</b> Dose 500 µg: 2 (100 %) vs. 0 (0 %) developed a mild maculo-papular pruritic rash  Dose 1000 µg: 4 (66.67 %) vs. 0 (0 %) developed a pruritic irritative dermatitis  Dose 2000 µg: 2 (50 %) vs. 0 (100 %) developed a pruritic irritative dermatitis  <b>Incidence of toxicity:</b> no systemic toxicity was observed  <b>Calcium:</b> Serum and urinary		4/3  Very small sample size  Only the first 6 patients (4 vs. 2) were randomized and double-blinded  Protocol was amended during the study (then, all patients received topitriol)  “...the results of this study indicate that topitriol, at these doses, formulation and schedule of administration, produced intolerable cutaneous toxicity and was ineffective to protect patients with breast cancer

<b>Referenz</b> (Autor, Jahr, Journal)	<b>Studientyp</b> (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	<b>Patientenmerkmale</b> (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	<b>Intervention</b> Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	<b>Kontrolle</b> Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	<b>Zielgröße</b>	<b>Primärer Endpunkt</b> Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	<b>Sekundärer Endpunkt</b> Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	<b>Finanzierung</b>	<b>Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)</b> Bei Abwertung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
			scalp twice a day (first 5 days applied by a nurse); maintained without washing for 8 h		butable to study drug Patients' serum calcium and urinary calcium excretion		calcium levels were normal during the study period		treated with anthracycline-containing chemotherapy from CIA.

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Macduff, C. 2003 [70]</b>  European Journal of Cancer Care	Monocenter, randomized, single-blind (only the 2 experts: dermatologist and cancer nurse specialist), no placebo- controlled study  2 arms  N = 40 (10 for pilot-study, 30 for main- study)  UK  2000-2001	Primary breast tumor stage T2, T3, T4 or TXN2  Female over 18 years  Both study arms were similar in terms of mean age, level of negative feelings about personal appearance and self- reporting of specific hair problems  Intervention group with very good, control group	N = 16  PCT  Wore gel cooling caps (cooled to - 25°C) 15 min. before, during and 45 min. after each CTX-treatment  Cotton wool to protect any exposed skin on the forehead and ears	N = 14  PCT  No specific intervention to prevent hair loss	<b>Primary Endpoint:</b> Alopecia protection (nurse assessed hair loss using a modified version of the WHO hair loss scale, take photographs from back and top and the 2 experts studied the photographs and independ- ently rated them using the modified WHO scale)	<b>Alopecia protection:</b> (percentage of patients within each randomized group who had moderate hair loss or less and who never wore a wig in the preceding 3 weeks) T2: 73 % vs. 23 %, T3: 27 % vs. 0 %, T4: 31 % vs. 0 %, T5: 25 % vs. 0 %, T6: 25 % vs. 0 %  All cases reflect greater hair loss in	<b>Hair condition:</b> no differences were evident between the groups at T2- T7  Intervention group significantly less likely to experience dryness at T3 (p = 0.027), T4 (p = 0.01) and T5 (p = 0.02), thinning at T5 (p = 0.043) and splitting at T5 (p = 0.043)	Grant from Grampian University Hospitals Trust	2b-/1-  Very small sample size  No placebo controlled, only single- blind  Only women  “...patients who received scalp cooling lost significantly less hair than those who had the standard treatment.”  “No research on scalp cooling would

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
		with good general hair condition at baseline (self reported)  PCT: i.v. bolus dose of 75mg/m <sup>2</sup> Epirubicin followed by a one hour i.v. infusion of 75 mg/m <sup>2</sup> Doce- taxel at each CTX treatment  Total of 6 treatments (3 weekly intervals), Baseline at T1, End of treatment at T7			<b>Secondary Endpoint:</b> Hair condition  Wig Use  Patients' perceptions of the scalp cooling intervention	the control group  At T4 only 1 of the intervention group reported hair loss as minimal or less (none in the control group)	<b>Wig Use:</b> significantly less frequent wig use in intervention group in 3 weeks before T3 (p = 0.046) and 3 weeks before T5 (p = 0.039)  <b>Patients' perception of scalp cooling:</b> 6 of intervention group felt able to have scalp cooling at all 6 treatments		be complete without some consideration of the question of scalp metastases."

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
<b>McGarvey, E. L. 2010 [71]</b>  Psycho- Oncology	Monocenter, randomized, open-label study  2 arms  N = 45  USA	Breast cancer (60 % in intervention vs. 65 % in control), ovarian cancer (32 % vs. 15 %), Lung cancer (0 % vs. 10 %), blood cancer (4 % vs. 5 %) or melanoma (4 % vs. 5 %)  Mean age: 51.72 (SD: 10.55) years in intervention vs. 50.85 (SD: 10.31) in control	N = 25  Computer- imaging program "HAAIR" (Help with Adjustment to Alopecia by Image Recovery) simulated baldness and use of wigs	N = 20  Resource room at the Cancer Center established for women with CTX- related alopecia (= standard care program)	<b>Primary Endpoint:</b> Determine the acceptability and ease use of the HAAIR system (obtained verbally by open-ended questions and observation)  <b>Secondary Endpoint:</b> Difference in alopecia- related distress (general psychological distress measured	100% "enjoyed" or "glad" that they used the HAAIR system	<b>General psychological distress:</b> At baseline (T1), 75 % vs. 47.4 % not expressing a clinical level of distress (BSI-18); 31.6 % vs. 20 % were clinically distressed (GSI); Mean (SD) of "Depression": 0.61 (0.76) vs. 0.80 (0.83) (T1); 0.54 (0.66) vs. 0.59 (0.61) (T2);	Charitable gift to the University of Virginia Cancer Center from Mr. Howard Melton  Completed with funding from the NCI, Division of Cancer Control and Population Sciences, to Eugene Parker, Jr. PhD	2b-/1-  Small sample size  No blinding, no placebo  No information about primary endpoint in control group  "...the HAAIR program is a patient- endorsed educational and supportive complement to care for women facing

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
		Only female  White Non- Hispanic (76 % vs. 83.3 %)  CTX associated with alopecia ("complete" [60 % vs. 65 %] or "almost all" [40 % vs. 35 %] hair loss)			with the Brief Symptom Inventory [BSI- 18], the Global Severity Index [GSI] and 3 subscale symptom scores [somatization, depression, anxiety] and hair loss distress assessed with the Importance of Hair Questionnaire [IHQ])  Change in coping with cancer		0.76 (1.0) vs. 0.87 (0.71) (T3) Mean (SD) of "Anxiety": 0.96 (0.88) vs. 1.2 (0.72) (T1); 0.81 (0.80) vs. 0.80 (0.68) (T2); 0.86 (0.95) vs. 0.89 (0.64) (T3) Mean (SD) of "Somati- zation": 0.63 (0.70) vs. 0.72 (0.82) (T1); 0.95 (0.99) vs. 0.92 (0.63) (T2); 0.97 (0.90) vs. 0.93 (0.56) (T3) Mean (SD) of GSI: 0.73		chemotherapy- related alopecia."

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
					(assessed with the Brief Cope)  (Assessment completed at baseline before CTX and alopecia [T1], following alopecia [T2] and 3 month follow-up [T3])		(0.67) vs. 0.90 (0.70) (T1); 0.77 (0.77) vs. 0.77 (0.54) (T2); 0.87 (0.85) vs. 0.90 (0.57) (T3) T-scores were all under 63  No significant differences were found. Global and symptom experience of cancer-related distress were reduced as much in intervention as in the control  <b>IHQ:</b> Significant		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							<p>decline in distress from T1 to T2 in both arms; at T3 decrease vs. increase (Mean [SD]: 50.6 [11.0] vs. 48.9 [12.5] [T1]; 47.4 [10.6] vs. 45.3 [14.9] [T2]; 45.5 [11.8] vs. 47.8 [9.5] [T3])</p> <p><b>Coping:</b> At T1, active coping mean = 40.2 (SD: 6.1), avoidance coping mean = 22.3 (SD: 4.3); no</p>		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multi- zentrisch, Verblindung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontroll- gruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
							<p> coping change significantly over time. No significant differences were found. Positively correlation between avoidance coping score and hair loss distress (<math>\rho = 0.328</math>, <math>p = 0.032</math>) and GSI (<math>\rho = 0.667</math>, <math>p &lt; 0.001</math>) </p>		

## Anlage 6 Evidenztabelle zur Therapie des medikamentösen Tumortherapie-induzierten Pruritus

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Primärer Endpunkt	Sekundärer Endpunkt	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Santini, D. 2012 [72]</b> The Lancet. Oncology	Monocenter, single-group, prospective study  2 arms (refractory group and naive group)  N = 45  09/2010 – 11/2011  Rome, Italy	Cancer  Age 65.5 (42- 76) in intervention vs. 64.0 (45-70) in control  11 (46 %) vs. 9 (43 %) women  Erlotinib (11 [46 %] vs. 5 [24 %]) / cetuximab (10 [42 %] vs. 13 [62 %]) / lapatinib (0 vs. 1 [5 %]) / sunitinib (1 [4 %] vs. 2 [10 %]) / imatinib (1 [4 %] vs. 0) or	N = 24  Aprepitant (125 mg on day 1, 80 mg on day 3, 80 mg on day 5) after at least 1 week of prednisone 25 mg/d or fexofenadine 180 mg/d (standard systemic treatment)	N = 21  Aprepitant (same schedule as refractory group) after first onset of severe pruritus	<b>Primary Endpoint:</b> Aprepitant- efficacy for treatment of EGFR1 – or TKI – induced pruritus (assessed by change in median VAS score after 1 week of treatment)  <b>Secondary Endpoint:</b> Effect duration	<b>Median VAS score from baseline to after 1 week standard treatment (95 % CI, range):</b> All: 8.00 (7.93- 8.57, 7-10) to 7.00 (6.21-7.19, 5-9); <b>Mean (SD):</b> 8.25 (0.79) to 6.70 (1.23) <b>Erlotinib:</b> 8.00 (7.96– 8.76, 7–9) to 7.00 (5.79- 7.47, 4-9); <b>Mean (SD):</b>	<b>Effect duration:</b> Pruritus did not recur during study period (90 days) in 39 cases (87%)  Median time to recurrence: 7.00 weeks (IQR 3.00 - 9.50) from first aprepitant- dose  <b>Aprepitant- related AE:</b> no toxic	No funding	3b/2-  Small sample size  no randomi- zation, no blinding, no placebo  “Aprepitant decreases severe pruritus induced by biological treatments;”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention  Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle  Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt  Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt  Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
		<p>gefitinib (1 [4 % vs. 0)</p> <p>First onset of pruritus <math>\geq</math> 7 VAS [severe pruritus] during treatment</p> <p>Refractory group (severe itch, resistant to standard treatment with steroids /antihistamines taken for at least 1 week) vs. naive group (severe pruritus with no treatment)</p>			Aprepitant- related AE	<p>8.36 (0.67) to 6.63 (1.43) <i>Cetuximab:</i> 8.00 (7.42- 8.58, 7-10) to 6.50 (5.98-7.04, 5-8) <u>Mean (SD):</u> 8.00 (0.94) to 6.50 (0.84) <b>Median VAS score reduction from baseline to after 1 week of aprepitant- treatment (95 % CI, range): All:</b> 8.00 (7.93-</p>	effects occurred		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
						8.57, 7-10) to 1.00 (0.00-2.00, 0-9) vs. 8.00 (7.43-8.37, 7-10) to 0.00 (0.06- 1.08, 0-4) <u>Mean (SD):</u> 8.25 (0.79) to 1.00 (2.00) vs. 7.90 (1.00) to 0.57 (1.20) <i>Erlotinib:</i> 8.00 (7.96- 8.76, 7-9) to 1.00 (0.00- 4.00, 0-9) vs. 7.00 (6.66-8.94, 7-10) to 0.00 (0.01- 0.95, 0-1)			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
						<p><u>Mean (SD):</u> 8.36 (0.67) to 2.00 (3.00) vs. 7.80 (10.00) to 0.48 (0.54)</p> <p><i>Cetuximab:</i> 8.00 (7.42– 8.58, 7–10) to 0.50 (0.2– 2.6, 0–6) vs. 7.00 (7.17– 8.21, 7–10) to 0.00 (0.06–1.66, 0–4)</p> <p><u>Mean (SD):</u> 8.00 (0.94) to 1.40 (1.95) vs. 7.69 (0.95) to 0.86 (1.48)</p>			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
						<p><b>VAS score reduction; median, range (%):</b> All: 93 % (0-100; p &lt; 0.0001) vs. 100 % (0-100; p &lt; 0.0001) <u>Mean (SD):</u> 82 % (15) vs. 93 % (12.00) <i>Erlotinib:</i> 85 % (0-100; p = 0.002) vs. 100 % (85-100; p = 0.042) <u>Mean (SD):</u> 77 % (14) vs. 94 % (8.00) <i>Cetuximab:</i> 93 % (35-100,</p>			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp (Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)	Patienten- merkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX)	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Zielgröße	Primärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Sekundärer Endpunkt Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)  Bei Abwertung: Angabe von Gründen  <b>Bewertung des Autors</b>
						<p>p = 0.005) vs. 100 % (50-100; p = 0.001) <u>Mean (SD):</u> 83 % (16) vs. 90 % (1.23)</p> <p>41/45 (91 %) had a &gt; 50 % reduction of pruritus- intensity</p>			

## **Selbstständigkeitserklärung**

### **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Halle (Saale), den 27.02.2016

Jonathan Kühn

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

### **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation unternommen zu haben. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle (Saale), den 27.02.2016

Jonathan Kühn

## Tabellarischer Lebenslauf

### Tabellarischer Lebenslauf

#### Persönliche Daten

Name: Kühn  
Vorname: Jonathan  
Anschrift: Parkstraße 23  
06108 Halle (Saale)

Geburtsdatum: 15.08.1991  
Geburtsort: Lutherstadt Wittenberg

Eltern: Dr. Erhard Hellwig-Kühn, Arzt  
Dr. Bettina Kühn, Ärztin

Geschwister: Felicitas Kühn, Theologin

#### Schulischer Werdegang

1998 bis 2002  
Grundschule „Käthe Kollwitz“,  
Lutherstadt Wittenberg

2002 bis 2004  
Sekundarschule Friedrichstadt,  
Lutherstadt Wittenberg

2004 bis 2009  
Luther - Melanchthon – Gymnasium,  
Lutherstadt Wittenberg

Schulabschluss: 2010, Abitur  
Note: 1,1

#### Universitärer Werdegang

seit Oktober 2011  
Student der Humanmedizin an der  
Martin-Luther-Universität Halle-  
Wittenberg

30.09.2013  
Abschluss des ersten Abschnitts der  
Ärztlichen Prüfung

## Tabellarischer Lebenslauf

Note: 2,0

### Berufserfahrung

2009	einwöchiges Schülerpraktikum in der Psychiatrischen Abteilung der Klinik Bosse Wittenberg
September 2010- Juli 2011	Zivildienst im Paul Gerhardt Stift in Lutherstadt Wittenberg im Bereich der operativen ITS und auf der Onkologie-/Palliativstation
August 2014	Famulatur im Paul Gerhardt Stift in Lutherstadt Wittenberg auf der Onkologie-/Palliativstation
März 2015	Famulatur im Paul Gerhardt Stift in Lutherstadt Wittenberg auf der Onkologie-/Palliativstation
September 2015	Famulatur in Halle a. d. Saale in einer allgemeinmedizinischen Praxis
September 2015	Famulatur in Halle a. d. Saale in einer pädiatrischen Praxis
März 2016	Famulatur in der Institutsambulanz der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
<b>Weitere Qualifikationen:</b>	
März 2015	Fortbildung „Systematische Übersichtsarbeit in der Medizin –

## Tabellarischer Lebenslauf

Grundkurs evidenzbasierte Medizin“  
des Deutschen Cochrane Zentrums in  
Freiburg

### **Sprachkenntnisse:**

Englisch als 1. Fremdsprache  
(Schulkenntnisse, 4 Jahre)  
Latein als 2. Fremdsprache  
(Schulkenntnisse, 6 Jahre,  
Großes Latinum)

### **Besondere Kenntnisse:**

Klavier, Orgel, Trompete, Posaune

Halle, den 27. Februar 2016

## Danksagung

### Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich in aller Form bei den Personen bedanken, mit deren Hilfe die vorliegende Arbeit entstanden ist.

Ein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin und Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Karin Jordan, die mir stets mit fachkundigen und motivierenden Ratschlägen zur Seite stand und mich in allen Schritten begleitet und unterstützt hat! Ich werde immer mit einem Lächeln an diese schöne Zeit zurückdenken.

Ebenso möchte ich recht herzlich Frau PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt als Zweitbetreuerin danken! Durch ihre epidemiologische Expertise konnte ich die vorliegende Arbeit weiter verfeinern und wichtige statistische Gesichtspunkte berücksichtigen und einfließen lassen.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. med. Franziska Jahn für die vielen anregenden Diskussionen, produktiven Treffen und wertvollen Hilfestellungen. Ihr immerwährender Enthusiasmus bei der Leitlinienarbeit hat mich beflügelt und angesteckt.

Zudem gebührt ein besonderer Dank meiner Verlobten Anna Schüttpelz. Sie hat mir in dieser Zeit immer den Rücken freigehalten, hat mir neue Kraft gespendet und war für mich da, wenn ich nicht mehr weiterwusste.

Halle, den 24.01.2017

Jonathan Kühn