

Hoofdhuidkoeling tegen alopecia door chemotherapie

Manon M.C. Komen, Carolien H. Smorenburg, Corina J.G. van den Hurk en J.W.R. (Hans) Nortier

- Alopecia is een veel voorkomende bijwerking van de behandeling met cytostatica en wordt ervaren als een van de bijwerkingen met de meeste emotionele impact.
- Ter preventie van alopecia wordt bij sommige indicaties in de medische oncologie hoofdhuidkoeling in inmiddels 59 ziekenhuizen in Nederland toegepast.
- Het succes van hoofdhuidkoeling hangt af van verschillende factoren, zoals de soort chemotherapie, de dosering, de infuustijd, het aantal behandelcycli en eventuele combinatieschema's.
- Hoofdhuidkoeling wordt over het algemeen goed door patiënten verdragen. Bijwerkingen die gerapporteerd worden, zijn hoofdpijn, een koud gevoel, duizeligheid en soms claustrofobie.
- Verhoging van het risico op hoofdhuidmetastasen is niet aangetoond.
- Vanuit het Integraal Kankercentrum Zuid-Nederland (IKZ) is een landelijke werkgroep samengesteld met als doel het opstellen van een landelijke standaard voor chemotherapiegeïnduceerde alopecia.

Alopecia (kaalheid) is een bekende en veel voorkomende bijwerking van de behandeling met cytostatica. Het is geen levensbedreigende aandoening, maar haarverlies leidt tot een negatief zelfbeeld in een periode waarin de patiënt zich vaak al ziek en aangeslagen voelt. Voor veel patiënten is alopecia, naast misselijkheid en braken, dan ook een van de meest confronterende bijwerkingen van de behandeling.^{1,2} Voor sommigen zou alopecia zelfs een reden kunnen zijn om af te zien van chemotherapie.³

Bij de patiëntenvoorlichting over chemotherapie is een goede uitleg door arts en verpleegkundige over de kans op alopecia, over haarverzorging en over de eventuele aanschaf van een pruik of andere hoofdbedekking dan ook essentieel. Sinds de jaren 70 van de vorige eeuw wordt bij sommige indicaties in de medische oncologie hoofdhuidkoeling toegepast ter preventie van alopecia. De laatste jaren zijn de mogelijkheden van hoofdhuidkoeling sterk verbeterd en inmiddels wordt deze behandeling in 59 ziekenhuizen in Nederland toegepast.

Wij bespreken in dit overzicht mogelijke werkingsmechanismen van hoofdhuidkoeling bij chemotherapie, resultaten en factoren die hierop van invloed zijn, contra-indicaties en mogelijke bezwaren.

PATHOGENESE VAN ALOPECIA DOOR CHEMOTHERAPIE

De haargroei in de hoofdhuid verloopt volgens een cyclus die bestaat uit productie, groei en uitval van het haar. Deze cyclus bestaat dus uit 3 fasen: de anagene fase is de groeifase die 3-7 jaar duurt. Vervolgens komt een haar in de katagene fase (overgangsfase van groei naar rust) die enkele weken duurt. Daarna belandt deze haar in de telogene fase of rustfase, die gemiddeld 4 maanden duurt.

Medisch Centrum Alkmaar,

afd. Oncologie, Alkmaar.

M.M.C. Komen, MSc, verplegingswetenschapper;

dr. C.H. Smorenburg, internist-oncoloog;

Integraal Kankercentrum Zuid,

afd. Onderzoek, Eindhoven.

Drs. C.J.G. van den Hurk,

gezondheidswetenschapper en onderzoeker.

Leids Universitair Medisch Centrum,

afd. Klinische Oncologie, Leiden.

Prof.dr. J.W.R. Nortier, internist-oncoloog.

Contactpersoon: M.M.C Komen, MSc

(manon.komen@mca.nl).

TABEL 1 Chemotherapie en kans op alopecia

zelden tot geen alopecia	soms alopecia	vaak tot altijd alopecia
cisplatine	gemcitabine	doxorubicinen
carboplatine	thiotepa	epirubicine
fluouracil	vinorelbine	taxanen
capecitabine		etoposide
mitoxantron		irinotecan
methotrexaat		ifosfamide

Aan het einde van deze laatste fase valt de haar uit. Op dat moment is een nieuwe anagene haar alweer aangeemaakt in de follikel en herhaalt de cyclus zich.^{4,5}

Op de hoofdhuid is ongeveer 90% van alle haarfollikels in de anagene fase. Daar chemotherapie aangrijpt op mitosen in de haarfollikel in de anagene fase, kan massale haaruitval (effluvium) optreden vanaf 7-14 dagen na toediening.^{5,6} Door mitoseremming treedt een versmalling op van de haarschacht en breekt de haar af. Hierbij zou het apoptose-eiwit p53 een belangrijke rol kunnen spelen. Bij muizen waarbij het gen voor p53 was uitgeschakeld, werden na toediening van chemotherapie significant minder apoptotische cellen in de haarmatrix gevonden en trad geen haaruitval op.⁵ Bij meerdere cycli chemotherapie kan ook haaruitval optreden van wenkbrauwen, wimpers en schaamhaar.

Het ontstaan en de ernst van de alopecia na chemotherapie hangt af van de soort chemotherapie, dosering, de duur van de toediening ervan, het aantal cycli en eventuele combinatieschema's (tabel 1).^{3,4,7-9} Nadat de chemotherapie is gestaakt, hervatten de haarfollikels meestal de groei van de haren in de anagene fase en herstelt de alopecia vrijwel volledig. Slechts incidenteel is blijvende alopecia beschreven na hoge dosis chemotherapie.⁶

HOOFDHUIDKOELING

WERKINGSMECHANISME VAN HOOFDHUIDKOELING

Het principe van hoofdhuidkoeling berust op vasoconstrictie en verlaging van het celmetabolisme. Vasoconstrictie reduceert de bloedtoevoer in de subcutis naar de haarfollikels en zou zo de expositie van haarfollikels aan piekspiegels van chemotherapie kunnen verminderen. Eerder werd aangetoond dat de doorbloeding van de hoofdhuid afneemt tot 25% van de uitgangsdorbloeding wanneer de subcutane hoofdhuidtemperatuur tot 30°C wordt verlaagd.¹⁰ Koeling tot lagere temperaturen resulteerde niet in een verdere afname van de doorbloeding.

METHODEN VAN HOOFDHUIDKOELING

Eerdere tijdrovende en onnauwkeurige methoden waarbij een ijszak of gekoelde gelkap steeds gewisseld moest worden, zijn opgevolgd door apparaten waarbij een constante koeling van de hoofdhuid bereikt wordt. Door deze apparaten circuleert koelvloeistof in een flexibele kap die verbonden is met een koelmachine. In Nederland worden de systemen van Paxman Coolers Limited en Dignitana gebruikt (figuur). Voor optimale koeling dient de kap zo goed mogelijk op de gehele behaarde hoofdhuid aan te sluiten. De hoofdhuidkoeling vindt plaats gedurende de infusie van de chemotherapie, met een vóórkoeltijd van 30 min voorafgaande aan de infusie en een nakoeltijd van meestal 90 min.

RESULTATEN VAN HOOFDHUIDKOELING

De belangrijkste uitkomst in onderzoek naar hoofdhuidkoeling is de mate van haaruitval tijdens en na de chemo-



FIGUUR Toepassing van een apparaat voor constante koeling van de hoofdhuid tijdens chemotherapie.

therapie. Er bestaan diverse meetinstrumenten om haaruitval te kwalificeren, zoals een visueel-analogue schaal (VAS) en de WHO-score.¹¹ Een veelgebruikte uitkomstmaat is het percentage patiënten dat geen pruik nodig heeft. De meeste studies vermelden niet goed door wie de ernst van alopecia is beoordeeld (patiënt, verpleegkundige of arts). Het is daardoor moeilijk de subjectieve resultaten van verschillende studies te vergelijken.

Tabel 2 toont het percentage patiënten dat geen pruik of hoofdbedekking nodig had voor verschillende schema's van standaardchemotherapie bij mammacarcinoom, ovariumcarcinoom of coloncarcinoom. Deze tabel is gebaseerd op gegevens uit een lopende observationele, multicentrische studie in Nederland, waarbij gegevens van patiënten die hoofdhuidkoeling krijgen aangeboden, geregistreerd worden. Deze registratiestudie bestudeert de tevredenheid van patiënten met het haarbehoud door de toepassing van hoofdhuidkoeling bij diverse soorten chemotherapie.

In de periode 2006-2009 werden in 28 ziekenhuizen 1411 patiënten geïncludeerd, die gebruik maakten van hoofdhuidkoeling. Hierbij werd geen selectie van patiënten gemaakt naar type chemotherapie of aantal behandelcycli (de tabel vermeldt de grootste groepen patiënten met specifieke chemotherapieschema's (n = 1193)).

Op basis van de huidige resultaten van de registratiestudie raden wij het gebruik van hoofdhuidkoeling af bij combinatiechemotherapie met een antracycline en docetaxel (zoals in TAC-combinatiechemotherapie (docetaxel-doxorubicine-cyclofosfamide)), gezien het optreden van volledige alopecia bij meer dan 90% van de patiënten. Zonder hoofdhuidkoeling leidt de toediening van antracyclines bij bijna 100% van de patiënten tot volledige alopecia.¹² Breed et al. analyseerden in 2011 de resultaten van diverse internationale studies naar hoofdhuidkoeling.¹³ Van de 7 gerandomiseerde studies bij diverse schema's van chemotherapie toonden 6 een significant beter haarbehoud door de toepassing van hoofdhuidkoeling, gemeten met een kwalitatief instrument. Mogelijkheden om de uitkomst van de mate van haarverlies objectiever te meten zijn het laten beoordelen van foto's door een onafhankelijk onderzoeker of meting van de haardichtheid met een zogenaamde trichometer. In lopende studies met hoofdhuidkoeling in het Medisch Centrum Alkmaar worden deze uitkomsten momenteel onderzocht.

FACTOREN VAN INVLOED OP HET RESULTAAT VAN HOOFDHUIDKOELING

DOSERING EN SOORT CHEMOTHERAPIE

De soort chemotherapie die wordt toegediend, is van invloed op de mate van haaruitval. Het gebruik van 2 of meer soorten chemotherapie in een behandeling veroor-

zaakt in het algemeen meer haaruitval dan een behandeling met 1 soort chemotherapie.^{4,14} Analyses gebaseerd op de resultaten uit de eerder vermelde landelijke registratiestudie laten zien dat naast de soort chemotherapie die wordt toegediend, ook dosering een belangrijke rol speelt. De precieze invloed van de dosering van chemotherapie is echter nauwelijks onderzocht. Combinatiechemotherapie met fluorouracil-epirubicine-cyclofosfamide (FEC) met een epirubicinedosering van 100 versus 90 mg/m² (33% versus 52% geen pruik; zie tabel 2) en monotherapie met docetaxel 100 versus 75 mg/m² (59% versus 79% geen pruik; zie tabel 2) tonen een minder goed effect van hoofdhuidkoeling bij een hogere dosis chemotherapie, hetgeen overeenkomt met eerdere bevindingen.⁸ Nader onderzoek naar de determinanten van het resultaat van hoofdhuidkoeling zal een beter inzicht geven in de exacte invloed van deze factoren.

TABEL 2 Overzicht van de resultaten van hoofdhuidkoeling in Nederland, 2006-2009

indicatie en soort chemotherapie*	totaal aantal patiënten dat hoofdhuidkoeling kreeg	aantal patiënten dat geen pruik of hoofdbedekking draagt (%)
mammacarcinoom		
FEC-T (500;100;500;100)	45	21 (47)
FEC (500;100;500)	123	41 (33)
FEC (500;90;500)	552	287 (52)
FAC (500;50;500)	38	21 (55)
paclitaxel (70-90) als monotherapie of in combinatie†	39	76 (82)
docetaxel (100) als monotherapie of in combinatie‡	42	25 (59)
docetaxel (75) als monotherapie of in combinatie‡	58	46 (79)
TAC (75;50;500)§	66	5 (8)
AC-TH (60;600;100;2)	16	10 (63)
AC-PH (60;600;175;2)	21	6 (29)
AC-PH (60;600;80;2)	29	14 (48)
AC (60;600)	74	29 (39)
ovariumcarcinoom		
P-Carbo (175;5/6)	49	18 (37)
coloncarcinoom		
irinotecan (350)	41	12 (29)

A = doxorubicine; Carbo = carboplatine; C = cyclofosfamide; E = epirubicine; F = fluorouracil; H = trastuzumab; P = paclitaxel; T = docetaxel.

*Tussen haakjes dosering in mg/m²; dosering H in mg/kg.

†Wekelijks schema.

‡Docetaxelcombinaties, TAC uitgezonderd.

§T, A en C gelijktijdig.

||Sequentieel: AC gevolgd door T en H.

LEERPUNTEN

- Haarverlies door de behandeling met chemotherapie genereert een negatief zelfbeeld en zou voor sommige kankerpatiënten zelfs een reden kunnen zijn om af te zien van de behandeling met chemotherapie.
- In 59 ziekenhuizen in Nederland bestaat de mogelijkheid tot hoofdhuidkoeling bij de behandeling van solide tumoren.
- Zowel gerandomiseerde als niet-gerandomiseerde studies naar het effect van hoofdhuidkoeling laten positieve resultaten zien met een gemiddeld succesvol resultaat bij circa 50% van de patiënten.
- Van hoofdhuidkoeling is niet aangetoond dat het meer risico geeft op hoofdhuidmetastasen.

TEMPERATUUR

Er is nog weinig bekend over de temperatuur waarbij hoofdhuidkoeling het effectiefst is. Er zijn aanwijzingen dat een epicutane hoofdhuidtemperatuur lager dan 19°C nodig is om het haar te behouden.^{10,15} In het Medisch Centrum Alkmaar wordt op dit moment onderzoek verricht naar het verband tussen hoofdhuidtemperatuur en haarbehoud. Een goede aansluiting van de koelkap op de hoofdhuid is van belang voor effectieve koeling. Om de isolerende werking van het haar te verminderen wordt het haar in sommige ziekenhuizen nat gemaakt met water of haarconditioner. Omdat het bevochtigen van het haar voor een patiënt een extra belasting kan zijn en er nog geen vergelijkende studies zijn die een beter resultaat aantonen, wordt dit niet standaard geadviseerd.

KOELTIJD

Gemiddeld wordt voor de koelmachines van Paxman een vóórkoeltijd van 30 min aangehouden. Theoretisch gezien zou de nakoeltijd gerelateerd moeten zijn aan de halfwaardetijd van het cytostaticum.^{8,16} Er bestaan echter grote verschillen tussen patiënten in farmacokinetiek en daarmee ook in halfwaardetijden van cytostatica. In een aantal Nederlandse studies worden de resultaten van verschillende nakoeltijden onderzocht. Bij een studie naar het verkorten van de nakoeltijd van 90 naar 45 min bij docetaxel werd geen verschil in resultaat gezien.¹⁷ Inmiddels is daarom een onderzoek gestart naar het verkorten van de nakoeltijd van 45 naar 20 min. Daarentegen wordt bij FEC-chemotherapie onderzocht of het verlenen van de nakoeltijd van 90 naar 150 min een beter effect heeft.

BIJWERKINGEN EN CONTRA-INDICATIES

Hoofdhuidkoeling wordt over het algemeen goed door patiënten verdragen.^{8,18} Patiënten gaven op een VAS van

0-10 ('niet te verdragen' tot een met 'zeer goed te verdragen') een gemiddelde score van 6,9-8,0.^{19,20} Bijwerkingen die het meest gerapporteerd worden, zijn hoofdpijn, een koud gevoel, duizeligheid en soms claustrofobie.^{8,18,21} De hoofdpijn is meestal niet ernstig en kan goed bestreden en voorkomen worden met paracetamol. Het optreden van bijwerkingen is voor minder dan 10% van de patiënten een reden om te stoppen met hoofdhuidkoeling.⁸

Toename van hoofdhuidmetastasen niet aangetoond

Hoofdhuidmetastasen na hoofdhuidkoeling zijn zelden beschreven in de literatuur, maar de angst voor het optreden ervan is een remmende factor voor het grootschalig aanbieden van hoofdhuidkoeling tijdens chemotherapie. Theoretisch zouden tumorcellen die zich in de hoofdhuid bevinden, niet adequaat behandeld worden door de chemotherapie bij de toepassing van hoofdhuidkoeling. In 2010 is onderzoek verricht naar de incidentie van hoofdhuidmetastasen en het ziektebeloop bij een groep van 885 zeer goed geëvalueerde patiënten met een hoogrisico-mammacarcinoom.²² Metastasen in de hoofdhuid bleken zonder toepassing van hoofdhuidkoeling in een zeer lage frequentie van 0,5% op te treden en waren nooit een eerste manifestatie van gemetastaseerde ziekte. In een retrospectieve cohortstudie werd een gelijke frequentie van hoofdhuidmetastasen gezien bij 6 van de 553 (1,1%) patiënten met borstkanker die gebruik maakten van hoofdhuidkoeling evenals bij 1 van de 87 (1,2%) patiënten bij wie geen hoofdhuidkoeling was toegepast.²³

Wegens mogelijke hematogene verspreiding van tumorcellen in de hoofdhuid wordt hoofdhuidkoeling bij de behandeling van hematologische maligniteiten niet toegepast. Ook bij de behandeling van melanomen wordt geen hoofdhuidkoeling gebruikt in verband met kans op cutane metastasen. Andere contra-indicaties voor hoofdhuidkoeling zijn koudeovergevoeligheid, koudeagglutinineziekte, cryoglobulinemie, cryofibrinogenemie en koudedystrofie.

HUIDIGE ONTWIKKELINGEN EN AANBEVELINGEN

Hoofdhuidkoeling is een weinig belastende methode om bij bepaalde schema's chemotherapie alopecia te voorkomen en wordt inmiddels in ongeveer de helft van de Nederlandse ziekenhuizen aangeboden. Bij het slagen van hoofdhuidkoeling bespaart de ziektekostenverzekeraar € 292,- op het vergoeden van een pruik. De geschatte kosten voor het ziekenhuis bedragen daarentegen € 200,- per patiënt (tijd verpleegkundige en aanschaf/onderhoud van de koelmachine).¹³ In 2004 is de stichting Geef Haar een Kans opgericht, met als doel alopecia als gevolg van chemotherapie bij patiënten met kanker te verminderen (www.geefhaareenkans.nl). In 2010 is de Landelijke

Werkgroep Chemotherapie-Geïnduceerde Alopecia opgericht, bestaande uit verpleegkundigen, artsen, patiënten, afgevaardigden van Borstkanker Vereniging Nederland (BVN), de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) en zorgverzekeraars. Deze werkgroep bundelt de kennis over hoofdhuidkoeling en alopecia ten gevolge van chemotherapie en zal een standaard gaan opstellen voor de indicatiestelling van hoofdhuidkoeling en afspraken maken over de praktische uitvoering. De coördinatie van dit project is in handen van het Integraal Kankercentrum Zuid-Nederland (IKZ). Toekomstig onderzoek zal zich richten op het identifice-

ren van factoren die van invloed zijn op het al dan niet slagen van hoofdhuidkoeling en op de effecten van de behandeling op de lange termijn.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 15 september 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A3768

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- Mols F, van den Hurk CJ, Vingerhoets AJ, Breed WP. Scalp cooling to prevent chemotherapy-induced hair loss: practical and clinical considerations. *Support Care Cancer*. 2009;17:181-9.
- Rosman S. Cancer and stigma: experience of patients with chemotherapy-induced alopecia. *Patient Educ Couns*. 2004;52:333-9.
- Münstedt K, Manthey N, Sachsse S, Vahrson H. Changes in self-concept and body image during alopecia induced cancer chemotherapy. *Support Care Cancer*. 1997;5:139-43.
- Trüeb RM. Chemotherapy-induced hair loss. *Skin Therapy Lett*. 2010;15:5-7.
- Botchkarev VA, Komarova EA, Siebenhaar F, et al. p53 is essential for chemotherapy-induced hair loss. *Cancer Res*. 2000;60:5002-6.
- Trüeb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28:11-14.
- Batchelor D. Hair and cancer chemotherapy: consequences and nursing care-a literature study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2001;10:147-63.
- Grevelman EG, Breed WP. Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. *Ann Oncol*. 2005;16:352-8.
- Lemenager M, Lecomte S, Bonnetterre ME, Bessa E, Dauba J, Bonnetterre J. Effectiveness of cold cap in the prevention of docetaxel-induced alopecia. *Eur J Cancer*. 1997;33:297-300.
- Bülow J, Friberg L, Gaardsting O, Hansen M. Frontal subcutaneous blood flow, and epi- and subcutaneous temperatures during scalp cooling in normal man. *Scand J Clin Lab Invest*. 1985;45:505-8.
- World Health Organisation (WHO). Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: WHO; 1979.
- Coukell AJ, Faulds D. Epirubicin. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of breast cancer. *Drugs*. 1997;53:453-82.
- Breed WP, van den Hurk CJ, Peerbooms M. Presentation, impact and prevention of chemotherapy induced hair loss: scalp cooling potentials and limitations. *Expert Review of Dermatology*. 2011;6:109-25.
- Adams L, Lawson N, Maxted KJ, Symonds RP. The prevention of hair loss from chemotherapy by the use of cold-air scalp-cooling. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 1992;1:16-8.
- Gregory RP, Cooke T, Middleton J, Buchanan RB, Williams CJ. Prevention of doxorubicin-induced alopecia by scalp hypothermia: relation to degree of cooling. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284:1674.
- Tollenaar RA, Liefers GJ, Repelaer van Driel OJ, van de Velde CJ. Scalp cooling has no place in the prevention of alopecia in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer*. 1994;30A:1448-53.
- Van den Hurk CJ, Coebergh JWW, Van de Pol-Franse LV, Nortier JW. Shorter post-infusion cooling time of scalp cooling in the prevention of docetaxel-induced hair loss. *Eur J Cancer*. 2009;7:181.
- Massey CS. A multicentre study to determine the efficacy and patient acceptability of the Paxman Scalp Cooler to prevent hair loss in patients receiving chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs*. 2004;8:121-30.
- Van den Hurk CJ, Gerrits P, Graat J, Kolen B, Laar van de-Muskens J, Breed WP. Positieve ervaringen met hoofdhuidkoeling in drie ziekenhuizen in Nederland. Tijd voor een standaard aanbod van hoofdhuidkoeling? *Oncologica*. 2005;22:162-7.
- Van den Hurk CJ, Coebergh JWW, Van de Pol-Franse LV, Nortier JW. Shorter post-infusion cooling time of scalp cooling in the prevention of docetaxel-induced hair loss. *Eur J Cancer*. 2009;7:181.
- MacDuff C, Mackenzie T, Hutcheon A, Melville L, Archibald H. The effectiveness of scalp cooling in preventing alopecia for patients receiving epirubicin and docetaxel. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2003;12:154-61.
- Van de Sande MA, Van den Hurk CJ, Breed WP, Nortier JW. Hoofdhuidkoeling toelaten bij adjuvante chemotherapie van borstkankerpatiënten; incidentie hoofdhuidmetastasen zeer gering. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2010;154:A2134.
- Lemieux J, Amireault C, Provencher L, Maunsell E. Incidence of scalp metastasis in breast cancer: a retrospective cohort study in women who were offered scalp cooling. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;118:547-52.