



Hand-voetsyndroom, een veel voorkomende bijwerking bij het gebruik van chemotherapie

A. van Voorthuysen *

Chemotherapie is een vorm van behandeling tegen kanker. Hierbij worden medicijnen gebruikt die de deling van snelgroeiende cellen remmen. Als er chemotherapie wordt gegeven kunnen er verschillende bijwerkingen optreden. Niet altijd even bekend, maar zeker een serieuze bijwerking, is het hand-voetsyndroom (HVS).

Kankerpatiënten die worden behandeld met een bepaalde chemotherapie lopen het risico om HVS te krijgen. Een goede instructie, intensieve profylactische huidverzorging en frequente controles door een ervaren zorgverlener kan het risico verlagen om (vergevoerd) HVS te ontwikkelen.

Chemotherapie is nog steeds een erg belangrijke behandeling voor kankerpatiënten. Helaas bestaat er geen chemotherapie zonder bijwerkingen en HVS is zo'n bijwerking. Het is een aandoening die de huid vooral op de handpalmen en/of de voetzolen van de patiënt aantast. In een gevorderd stadium kan HVS zeer pijnlijk en invaliderend zijn. Het kan een reden zijn om de kankerbehandeling uit te stellen of zelfs te stoppen. Vooral patiënten die worden behandeld met middelen als fluoropyrimidines of doxorubicine lopen een hoog risico om HVS te krijgen.

Hoe manifesteert het hand-voetsyndroom zich?

Het hand-voetsyndroom kan op verschillende manieren tot uiting komen. Het verloopt niet bij iedereen op dezelfde wijze.

Op de handpalmen en/of de voetzolen kunnen onder andere roodheid, blaren, schilfers, jeuk en pijn ontstaan. Dit kan binnen dagen, weken of maanden na de start van de behandeling ontstaan. Als de behandeling wordt gestopt, verdwijnen deze huidklachten ook weer. Het hand-voetsyndroom kent verschillende gradaties, van mild met weinig last, tot ernstig met veel pijn wat kan leiden tot fysieke beperkingen in het dagelijks leven. Lopen en het gebruik van de handen kan pijnlijk worden en ertoe leiden dat wandelen en allerlei dagelijkse handelingen met de handen niet meer goed lukken.

Bij HVS is er vaak een roodverkleuring over de hele binnenkant van de handen te zien en dit kan ook bij de voeten zichtbaar zijn. Ernstige schilfering en vervelling van de huid van voetzolen en ook handen komen vaak voor. Ook kunnen er blaren ontstaan.

Warmte en koude kunnen als onplezierig worden ervaren.

Patiënten kunnen ook tintelingen in vingers en tenen voelen.

Graad 1, 2 of 3

Het hand-voetsyndroom wordt op ernst ingeschaald volgens de CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) in drie categorieën.

In tabel 1 staan de symptomen die bij de graad van ernst van het hand-voetsyndroom voorkomen.

HVS is op zichzelf niet levensbedreigend maar kan een grote invloed hebben op de ervaring van kwaliteit van leven en in geval van comorbiditeiten, zoals infectie of diabetische voet, wel een zeer ernstige bijwerking zijn.

Hoe ontstaat het hand-voetsyndroom?

Bij kanker is er meestal sprake van kankercellen die zich (te) snel delen. Chemotherapie richt zich op die snel delende cellen door ze te doden of de celdeling te remmen. Door deze werking worden de tumoren kleiner en kan de kanker mogelijk zelfs genezen.

Ook de celdeling van gezonde cellen kan worden beïnvloed door de chemotherapie. Met name de snel groeiende cellen, zoals haarzakjes, slijmvliescellen, beenmergcellen en ook de cellen van de huid, kunnen hier last van hebben. Welke bijwerkingen iemand kan krijgen hangt af van meerdere factoren zoals bijvoorbeeld met welk soort chemotherapie er behandeld wordt.

Het 'mechanisme' achter het ontstaan van deze bijwerking is niet exact bekend. Van de patiënten die met capecitabine (1) behandeld worden krijgt 22 - 77% het zeer vaak voorkomende hand-voetsyndroom. Ook andere cytostatica kunnen de veroorzaker zijn van deze bijwerking, zoals doxorubicine, docetaxel, cytarabine, fluorouracil.

Differentiaal diagnose

HSV wordt met verschillende benamingen in de literatuur (historisch) beschreven. Deze termen zijn bijvoorbeeld:

Tabel 1. Gradering Hand Voet Syndroom volgens CTCAE 5

	CTCAE versie 5 ²	HVS Hand	HVS Voet
Graad 1 (Mild) Incidentie 21%	Minimale huidafwijkingen of dermatitis (erytheem, oedeem en/of eeltvorming) zonder pijn		
Graad 2 (Matig) Incidentie 30%	Huidafwijkingen (kloven, blaren, bloedingen, oedeem en/of eeltvorming) met pijn, weinig beperkingen in zelfzorg of dagelijkse activiteit		
Graad 3 (Ernstig) Incidentie 21%	Ernstige huidafwijking (kloven, blaren, bloedingen, tintelingen, oedeem, en/of eeltvorming) met pijn, grote beperkingen in zelfzorg en dagelijkse activiteiten		

(² gebaseerd op CTCAE versie 5, Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. U.S. department of health and human services National Institutes of Health National Cancer Institute). Foto's: mw. dr. C. Boers-Doets.

Hand-Foot Syndrome (HFS), palmo-plantaire erythrodysesthesie, Palmar-Plantar Erythrodysesthesia (PPE), Burgdorf's Reactie en Palmar-Plantar Erythema. Dit zijn namen die weergeven wat de bijwerkingen zijn die te zien zijn bij deze patiënten.

Daarnaast zijn er bijwerkingen die wat betreft naam erg lijken op het hand-voetsyndroom maar dit niet zijn.

Zo is er de hand-voet-huidreactie (Hand-Foot Skin Reaction HFSR) waarbij een gelijkenis is te zien bij het begin van het ontstaan van de reactie maar die een andere oorzaak, verloop en behandeling heeft. HFSR kan ook bij kankertherapie ontstaan maar wordt met name bij immunotherapie gezien. Zie tabel 2 voor het vergelijk van HVS en HFSR.

Hand-voet-mondziekte is iets heel anders. Dit wordt veroorzaakt door een virusinfectie en heeft geen relatie met het gebruik van cytostatica.

Een andere bijwerking die bij aanvang ook gelijkenis kan hebben met de symptomen van HVS is neuropathie. Ook dit kan een bijwerking zijn van een behandeling van kanker met medicijnen. Echter hierbij is er sprake van zenuw-schade, het heeft een ander beloop en is lang niet altijd reversibel.

Voorlichting en voorbereiding

Als de diagnose kanker wordt gesteld is dit een ingrijpende boodschap voor patiënten. Vaak wordt er daarna verteld welke behandelingen mogelijk zijn en zal naast contact met de betreffende oncoloog ook met de verpleegkundig specialist en de oncologie verpleegkundige overleg zijn. Het is in deze gesprekken van belang vooraf de patiënten te informeren over de mogelijke bijwerkingen die bij de therapie voorkomen. In het geval van hand-voetsyndroom is het belangrijk om te kijken hoe de conditie van handen en voeten is. Bij de start van de behandeling met chemo-statica, die HVS kunnen veroorzaken, is het heel belangrijk dat de patiënt zich ervan bewust is dat deze bijwerking kan gaan plaatsvinden.

Maar misschien nog wel belangrijker is dat de patiënt, als er symptomen ontstaan, dit bespreekt met de behandelaren.

Patiënten willen soms de bijwerkingen niet melden omdat het 'er bij hoort' of omdat ze bang zijn dat de therapie gestopt wordt of de dosis lager wordt dan van tevoren besproken. Door juist vroegtijdig te bespreken wat er aan bijwerkingen wordt ervaren kan er goed op ingespeeld worden door het behandelteam. Als de klachten tot graad 2 - 3 zijn ontwikkeld worden ze belastend en lastiger te reduceren met de topische huidbehandeling.

Het is ook van belang dat periodiek bij de controleafspraak gekeken wordt hoe het met de conditie van handen en voeten is. HVS kan al binnen enkele behandelcycli ontstaan maar ook pas op de langere termijn na diverse kuren en maanden gebruik van de chemotherapie. Het blijven monitoren van de conditie van de huid blijft nodig. Er wordt dan gekeken of de huidconditie ten opzichte van de start misschien minder is geworden. Of dit impact heeft op de kwaliteit van leven en ook de gradering van de bijwerkingen.

Als deze bijwerkingen ernstiger worden zal er naast alle genoemde tips mogelijk ook gekeken moeten worden naar het uitstellen of verminderen van therapie om te herstellen. Als het daarna toch weer manifesteert is het switchen van therapie mogelijk een goede optie.

Wat kan de patiënt zelf doen?

Omdat de huid door de chemotherapie in een mindere conditie raakt is het van belang dat de huid niet uitdroogt.

Tabel 2. Vergelijk van HVS & HFSR (2)

	Chemotherapie: HVS	Moleculaire therapie: HFSR
Presentatie	- Symmetrische presentatie: handen lijken vaker aangedaan dan voeten - Gelijkmatiger verdeeld: kan ook op romp, nek, borst, hoofdhuid en extremiteiten verschijnen (zelden) - Frequent: vervelling, oedeem, branderig gevoel - Meestal graad 1 - 2 - Cave: vingerafdruk	- Er bestaan verschillende varianten - Meer lokale presentatie op drukzones; voeten lijken vaker aangedaan dan handen - Frequent: eeltlaag, blaren erythemateus halo - Meestal graad 2 - 3
Tijd tot begin	Grote variabiliteit en spreiding, van 24 uur tot 10 maanden na start van de veroorzakende medicatie; mediane tijd varieert van 6 tot 126 dagen	Over het algemeen binnen de eerste 6 weken van behandeling
Waarschijnlijke etiologie	Waarschijnlijk een direct toxisch effect van capecitabine/5FU door de eliminatie ervan via het eccriene systeem en een onbekend mechanisme dat mogelijk verband houdt met het hogere aantal eccriene klieren in handen en voeten	Remming van VEGFR en PDGFR kan verhinderen dat vasculaire herstelmechanismen goed functioneren, waardoor HFSR in gebieden met hoge druk optreedt

Ter voorbereiding op het mogelijk ontstaan van hand-voet-syndroom, kunnen er een aantal preventieve maatregelen worden genomen.

Om de huid zo goed mogelijk voor te bereiden is het advies profylactisch de handen en de voeten in een goede conditie te brengen door:

- Alvast eelt en bijvoorbeeld likdoorns weg te halen.
- Ongeveer tien dagen voor de start van de chemotherapiebehandeling te beginnen met het dagelijks goed insmeren van de voeten en de handen met een vochtinbrengende crème. De oncoloog of oncologie-verpleegkundig specialist of -verpleegkundige kan de patiënt hierin adviseren.

Wat kan de patiënt tijdens de behandeling zelf doen om klachten zoveel mogelijk te voorkomen of te minimaliseren?

- Smeren is wel het allerbelangrijkste. Liefst meerdere keren per dag. Met een goede vochtinbrengende (hydraterende) crème.
- Geen krappe schoenen en hoge hakken dragen, maar comfortabele schoenen en van schoenen wisselen.
- Zoveel mogelijk uit de zon blijven en geen zonnebank gebruiken.
- De handen en voeten niet bloot stellen aan extreme warmte en kou.
- Handschoenen en pantoffels dragen om de handen en de voeten te beschermen tegen kou.
- Overvette zeep (zeep verrijkt met vetstoffen) gebruiken.
- Oppassen met acnemiddelen, zij drogen de huid juist uit.

- Oppassen met zelfzorgmedicatie; laat patiënten dit vooral melden en overleggen met arts, verpleegkundige of verpleegkundig specialist.

Bekijk de verschillende soorten huidverzorgingsproducten in tabel 3.

Als er dan toch rode huid, schilfers, blaren, jeuk en pijn ontstaan kan het volgende worden gedaan om de klachten zoveel mogelijk te verminderen:

- De pijn verlichten met koudwaterbaden of met een zakje ijsblokjes (niet direct op de huid).
- Speciale gekoelde (inleg)zolen dragen.
- Wrijving van de huid, waardoor irritatie ontstaat, voorkomen. Dus geen strakke kleding, te krappe schoenen of strakke verbanden.
- Zware druk op de handen en de voeten vermijden (niet op blote voeten lopen, joggen of tuinieren waarbij iets stevig vastgepakt moet worden).
- Voor het slapen gaan, handpalmen en voetzolen insmeren met een dikke laag vochtinbrengende (hydraterende) crème.
- Losse, dunne, katoenen handschoenen en kousen aantrekken. (Siliconen) inlegzooltjes proberen om de druk tijdens het lopen te verminderen.

Als ondanks het smeren en behandelen van de huid er toch progressie plaatsvindt zal er met de behandelaren gekeken worden of er mogelijk in de therapie iets moet veranderen. Om te zorgen dat het niet verslechtert is spoedig overleg belangrijk. De impact van een ernstig hand-voetsyndroom kan groot zijn op de kwaliteit van leven.

Tabel 3. Opties voor het topisch behandelen van de symptomen van HVS en HFSR algemeen en HFSR specifiek (3)

HSV	
Droge huid met schilfers	- r/ 10% ureum in cetomacrogolcrème of - r/ salicylzuur 6% in vaseline
Fissuren (huidkloven); ondiep	- crème met erover heen (kloven-)zalf ter bescherming - r/ 40% propyleenglycol in cetomacrogolcrème - r/ siliconen vingerverband
Fissuren (huidkloven); diep	- huidlijm - eerst crème en dan zalf of propyleenglycol 50% waterige oplossing onder occlusie m.b.v. plastic 2x (30 minuten/dag) of hydrocolloïdverband
HFSR	
HFSR zonder pijn	6 - 10% salicylzuur in vaseline (verweekt de eeltlaag)
HFSR met pijn	- koelen met ijskompres of ingevroren kersenpitten; - pijnstilling (bijv. lidocaïne crème) of orale pijnstilling
Drukplaatsen	drukveroorzaker wegnemen, zachte inlegzolen, schoenen wisselen (verdelen druk)

Bij een deel van de patiënten zal het profylactisch smeren en het opvolgen van de tips kunnen voorkomen dat door HVS de oncologische therapie wordt belemmerd. Een deel van de patiënten zal echter toch HVS ontwikkelen. Er zal dan een extra intensieve crèmebehandeling en eventueel uitstel van de volgende toediening plaatsvinden. Als het een graad 2-3 HVS is geworden kan er in specifieke gevallen geswitcht worden naar een andere samenstelling van de chemotherapie. Punt van aandacht blijft dat de patiënt een levensbedreigende ziekte heeft en daar van genezen wil of zo lang mogelijk nog goed wil leven. Dit kan ervoor zorgen dat de motivatie om door te gaan met de behandeling enorm hoog is. Een goede uitleg over wat er op het gebied van HVS nodig is en op het gebied van de oncologische behandeling zal hierbij zeker helpen om goede gezamenlijke keuzes te maken.

Aanvullende informatie

Op de website www.handvoetsyndroom.nl staat informatie voor patiënten en geïnteresseerden over het syndroom. Ook de tips en aanbevelingen zijn daar voor patiënten te lezen. Op de website www.kanker.nl staat een blog over ervaringen van patiënten met hand-voetsyndroom. Mocht u in uw praktijk hand-voetsyndroom tegen komen is het van belang dat het oncologisch behandelteam bepaalt wat verstandig is voor deze patiënt. Meestal is er een telefoonnummer bekend waar het team voor vragen bereikbaar is.

Belangrijkste boodschap

- Kankerpatiënten die worden behandeld met middelen als fluoropyrimidines of doxorubicine lopen het risico het HVS te ontwikkelen.
- HVS kan zeer pijnlijk en invaliderend zijn en een reden om de kankerbehandeling te staken.

- Er zijn verschillende manieren om het risico op HVS te verminderen.
- Het begint allemaal met het geven van uitgebreide en gedetailleerde informatie aan de patiënt voor de start van de behandeling.
- Intensieve profylactische huidverzorging kan het risico op het ontwikkelen van HVS verminderen.
- Onderzoek de handen en voeten van de patiënt vóór het begin van de kankerbehandeling en blijf ze gedurende de gehele behandeling controleren.
- Leg de patiënt uit dat, hoe sneller HVS wordt vastgesteld en behandeld, des te waarschijnlijker het is dat de kankertherapie kan worden voortgezet.

Meer informatie of meer lezen

- www.handvoetsyndroom.nl inloggen voor zorgverleners kan met het wachtwoord onco-hvs. Op deze website staan interviews met verpleegkundig specialisten die binnen de oncologie werken en ervaringen delen over hand-voetsyndroom in de praktijk.
- En review "Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome" (3) Johannes J.M. Kwakman et al. *Oncology Reviews* 2020: volume 14:442

Vrijgifte nummer Nordic Pharma B.V. TEY/2022/50

Literatuur

1. Kwakman JJM, Elshot Y, Punt CJA, et al. **Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome.** *Oncology Reviews*, 2020;volume14:442
2. Lipworth AD, Robert C, Zhu AX. **Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib.** *Oncology*, 2009;77:257-71.
3. Segaert S & Van Cutsem. **Clinical management of EGFR dermatologic toxicities: the European perspective.** *Oncology*, 2007;21(nummer 11),supplement:22-26.

**Antoinette van Voorthuysen, accountmanager, Nordic Pharma B.V., Hoofddorp*