

Aktuelle Entwicklungen in der Prävention und Therapie des Hand- und Fußsyndroms

Recent Developments in the Prevention and Treatment of Palmar Plantar Erythrodysesthesia

Autoren

S. Jung¹, J. Sehouli², R. Chekerov², A. Patzelt¹, F. Knorr¹, J. Lademann¹

Institute

¹ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Center of Experimental and Applied Cutaneous Physiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin

² Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1377790>
Akt Dermatol 2015; 41: 77–80
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Sora Jung
Charité –
Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie
Center of Experimental
and Applied
Cutaneous Physiology
Charitéplatz 1
10117 Berlin
sora.jung@charite.de

Zusammenfassung

Das Hand- und Fußsyndrom, auch bekannt als palmo-plantare Erythrodysesthesie, beschreibt eine kutane Nebenwirkung unter einer Reihe von Chemotherapeutika, deren Symptome unter Umständen zum Therapieabbruch und zu der Notwendigkeit von zusätzlichen medizinischen Maßnahmen führen können. Die zumeist palmar und plantar auftretenden, teils schmerzhaften, erythematösen Hautveränderungen haben, je nach Ausprägung, eine teils erhebliche Einschränkung

der Lebensqualität betroffener Patienten zur Folge. Da die Symptome des Hand- und Fußsyndroms unter einer Chemotherapie in den meisten Fällen einen progredienten Verlauf zeigen, stellte die Dosismodifikation bzw. eine Pausierung oder gar ein Abbruch der Chemotherapie bisher häufig die einzige effiziente Therapiemaßnahme dar. Aktuelle Studien deuten jedoch darauf hin, dass die begleitende topische Applikation von hochkonzentrierten, kombinierten Antioxidantien eine effektive Präventions- und Behandlungsstrategie des Hand- und Fußsyndroms darstellt.

Definition

Das Hand- und Fußsyndrom oder auch palmo-plantare Erythrodysesthesie (PPE) ist eine Chemotherapie-assoziierte, teils schmerzhaft, entzündliche Hautveränderung, die v.a. unter einer Therapie mit Anthrazyklinen aber auch diversen anderen Chemotherapeutika auftritt [1,2]. PPE-Symptome treten in der Regel auf Handflächen und Fußsohlen auf, zeigen jedoch in einigen Fällen auch ein breiteres Verteilungsmuster. So können in ausgeprägten Fällen auch Körperregionen mit hoher Schweißproduktion und mechanischer Exposition betroffen sein, vor allem mammäre und axilläre oder seltener inguinale und gluteale Areale [3,4]. Klinisch manifestiert sich das Hand- und Fußsyndrom in Form von Erythemen, Ödemen, grob- und feinlammelärer Schuppung und Rhagaden bis hin zu großflächigen Erosionen, bullösen Hautveränderungen und Ulzerationen, die einen Nährboden für Superinfektionen darstellen können. Vorausgehend oder einhergehend mit den Hautveränderungen treten sensorische Störungen, bei der PPE Grad I klassischerweise Parästhesien, Hypästhesien und im weiteren Verlauf auch Dysästhesien sowie teils starke Schmerzen auf. Der meist progrediente Verlauf der Symptomatik im Rahmen einer Chemotherapie kann die Alltagsaktivitäten und die Lebensquali-

tät von betroffenen Patienten stark einschränken und zu einer schlechteren Compliance führen [1, 5,6].

Die Klassifizierungen des US National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [7] sowie von Blum et al. [8] unterscheiden drei PPE-Schweregrade (☉ Tab. 1).

Inzidenz

Die Inzidenz zeigt eine breite Vielfalt in der Literatur in Abhängigkeit vom verabreichten Chemotherapeutikum, dem Therapieschema, dem Probandenkollektiv und dem Studiendesign. Doxorubicin und vor allem pegyliertes liposomales Doxorubicin, welche u.a. in der Therapie des Mamma- und Ovarialkarzinoms eingesetzt werden, zeigten hierbei besonders hohe Inzidenzraten bei etwa 50% unter einer Monotherapie [1, 9,10]. Unter einer Reihe weiterer Chemotherapeutika tritt die PPE ebenfalls auf, wobei der genaue Pathomechanismus hierbei noch nicht ausreichend erforscht ist. Hierzu gehören v.a. 5-Fluorouracil bzw. Capecitabin, Cytarabin, Tyrosinkinaseinhibitoren wie Sorafenib und Sunitinib, sowie Taxane, hierunter insbesondere Docetaxel [1,9–11]. Hinweise auf einen möglichen geschlechts- und altersspezifischen sowie ethni-

Tab. 1 Einteilung der PPE-Grade 1 bis 3 von Blum et al. und dem US National Cancer Institute.

PPE-Grad ¹	Hand-Foot Syndrome Grading Scale (Blum et al.)		CTCAE
	Klinischer Bereich ²	Funktionaler Bereich	
1	Taubheit, Dysästhesie/Parästhesie, Kribbeln, schmerzloses Ödem oder Erythem	Beschwerden, die die allgemeinen Aktivitäten nicht beeinträchtigen	Geringgradige schmerzlose Hautveränderungen, wie Erytheme, Ödeme oder Hyperkeratosen
2	Schmerzhaftes Erythem und Ödem	Beschwerden, die die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen	Mittelgradige schmerzhaftes Hautveränderungen, wie Schuppung, Blasenbildung, Blutungen, Ödeme oder Hyperkeratosen, die die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen ³
3	Stark schmerzhaftes, nässende Desquamationen, Ulzerationen und Blasenbildung	Starke Beschwerden, die die Aktivitäten des täglichen Lebens oder Berufstätigkeit unmöglich machen	Schwere schmerzhaftes Hautveränderungen, wie Schuppung, Blasenbildung, Blutungen, Ödeme oder Hyperkeratosen, die die tägliche Selbstversorgung ⁴ einschränken

¹ Diese Skala bezieht sich lediglich auf das Hand- und Fußsyndrom und nicht auf andere Hauterscheinungen oder Bereiche.

² Im Falle einer Diskrepanz zwischen klinischen und funktionellen Kriterien sollte der zugewiesene Grad dem Kriterium mit der höchsten Intensität beider Bereiche entsprechen.

³ Hierzu gehören u. a.: Essenszubereitung, Einkäufe, Telefonate, Haushaltstätigkeiten.

⁴ Hierzu gehören u. a.: Körperhygiene und -pflege, Nahrungsaufnahme, Toilettengänge, Medikamenteneinnahme.

schen Zusammenhang lieferten vereinzelte Studien, wobei hierbei jedoch weitere Untersuchungen erforderlich sind [3, 12, 13]. Zudem zeigte sich eine positive Korrelation des Hand- und Fußsyndroms mit der Überlebensrate betroffener Patienten sowie dem Zeitraum bis zum Fortschreiten der Tumorerkrankung (time to progression) [12, 14]. Diese Beobachtungen wurden als ein kumulativer toxischer Effekt des Chemotherapeutikums auf die Haut durch die erhöhte Exposition bei Patienten mit gutem Ansprechen auf die entsprechende Therapie interpretiert [12, 15].

Triggerfaktoren

Es ist bekannt, dass bestimmte Triggerfaktoren das Auftreten eines Hand- und Fußsyndroms begünstigen können. Hierunter ist insbesondere die mechanische Belastung durch Scherkräfte, Druck oder Reibung der Haut zu betonen [4, 5, 15–17]. Dementsprechend können schweres Heben, enge, einschnürende Kleidung und Schuhe oder weite Fußmärsche eine bestehende PPE intensivieren oder zum Auftreten von neuen Hauterscheinungen beitragen. Analog sind PPE-Symptome an mechanisch belasteten Körperarealen oft besonders ausgeprägt. Weiterhin als Triggerfaktoren gelten eine übermäßige Wärmezufuhr, chemische Noxen sowie eine ausgiebige UV-Exposition, da auch hierdurch radikalbildende Prozesse in Gang gesetzt werden, die Zellschädigungen in der Haut zur Folge haben können [4, 5].

Pathogenese

Die Pathogenese des Hand- und Fußsyndroms konnte bisher nur in Teilen geklärt werden. Es wird angenommen, dass, in Abhängigkeit vom Chemotherapeutikum, sowohl die einzelne Wirkdosis und das Dosierungsschema als auch die kumulative Gesamtdosis eine Rolle in der Entstehung der PPE spielen [3, 5, 12, 13, 15]. Da die Diagnosestellung zumeist klinisch erfolgt, beruhen die pathohistologischen Angaben auf Einzelfallbeobachtungen. Im pathohistologischen Befund zeigen sich dyskeratotische Keratinozyten unterschiedlicher Nekrotestadien sowie eine basal betonte Spongiose in der Epidermis. Des Weiteren werden Hyper- und Parakeratosen beschrieben. In der Dermis finden sich ein

papilläres Ödem, dilatierte Blutgefäße sowie perivaskuläre lymphozytäre und eosinophile Infiltrate [9, 15, 18].

In der Literatur finden sich je nach Chemotherapeutikum unterschiedliche Theorien zum Entstehungsmechanismus. Zum einen wird, ausgehend vom histopathologischen Befund und der Dosisabhängigkeit des verabreichten Chemotherapeutikums auf das Auftreten einer PPE, von einem direkt toxischen Effekt der Chemotherapeutika ausgegangen [15, 19, 20]. Des Weiteren beschreiben Beard et al. für das 5-Fluorouracil (5-FU)-induzierte Hand- und Fußsyndrom eine graft-versus-host ähnliche Reaktion, im Rahmen derer es zu den beschriebenen Hautveränderungen kommt [21]. Andere Studien zu Capecitabin, dem Prodrug von 5-FU, beschreiben eine durch Cyclooxygenase (COX)-2-vermittelte lokale Entzündungsreaktion, die das Ansprechen auf COX-Inhibitoren erklären könnte [22].

Es existieren jedoch auch Theorien, dass durch lokale Traumata eine erhöhte Permeabilität der Kapillaren vor allem an palmaren und plantaren Hautarealen auftritt und die Chemotherapeutika so vermehrt ins Gewebe austreten und dort akkumulieren können. Dies deckt sich mit Annahmen im Hinblick auf das Tyrosinkinase-induzierte Hand- und Fußsyndrom. Hier wird vermutet, dass durch mechanisch induzierte Mikrotraumata die Gefäße ebenfalls beschädigt werden, ohne dass hierbei jedoch die adäquaten Reparaturmechanismen effizient in Gang kommen, da das Chemotherapeutikum als Vascular Endothelial Growth Factor-(VEGF-) Hemmer die Neubildung von Gefäßen des Tumors und des gesunden Gewebes reduziert [15].

Für das Doxorubicin bzw. PEG-Doxorubicin-induzierte Hand- und Fußsyndrom konnte von Jacobi et al. und Lademann et al. mittels spektroskopischer Messmethoden ein wichtiger Pathogenesemechanismus nachgewiesen werden [23–25]. Hierbei konnte das Chemotherapeutikum Doxorubicin aufgrund seiner fluoreszierenden Eigenschaften nach systemischer Applikation *in vivo* auf der Haut von behandelten Patienten detektiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass das intravenös applizierte Chemotherapeutikum innerhalb von wenigen Stunden mit dem Schweiß sezerniert wird und gleichmäßig auf der Haut spreitet, um dann anschließend in das Stratum Corneum zu penetrieren, das ein Reservoir des Chemotherapeutikums in der Haut darstellt. Ausgehend vom Stratum Corneum könnte Doxorubicin ebenfalls in tiefere Hautschichten gelangen. Die Schädigung der

Hautzellen an betroffenen Arealen wird, entsprechend zur Wirkung an den Tumorzellen, durch radikalbildende Prozesse hervorgerufen [24,26]. Dies konnte nachgewiesen werden, da zeitgleich mit der Inside-out-Penetration von Doxorubicin durch die Schweißdrüsen ein Abfall der kutanen Antioxidantienkonzentration gemessen werden kann. Dies deckt sich mit der Theorie, dass die PPE vorwiegend an Hand- und Fußflächen auftritt, da diese eine erhöhte Schweißdrüsendichte im Vergleich zu anderen Hautarealen aufweisen sowie ein bis zu achtfach dickeres Stratum Corneum, in dem das Chemotherapeutikum über mehrere Therapiezyklen akkumulieren kann.

Therapieoptionen

Die bisherigen therapeutischen Maßnahmen fokussieren auf einer symptomatischen Behandlung der Hautveränderungen, da die Ursachen für die PPE nicht eindeutig geklärt sind. Hierzu zählen vor allem das Kühlen von betroffenen Hautarealen durch externe Kühlapplikatoren oder kühlende Fuß- und Handbäder, die externe Anwendung von DMSO oder Vitamin B sowie die antiinflammatorische Behandlung mit Kortikosteroiden. Vor allem bei großflächigen Hautdefekten ist eine adäquate Wundbehandlung wichtig, um Superinfektionen vorzubeugen. Diese Therapieoptionen waren zum Teil von Erfolg, im Gesamtergebnis jedoch nicht zufriedenstellend, da unter kontinuierlicher Chemotherapie zumeist ein Fortschreiten der Symptomatik beobachtet werden konnte. Als letzte Therapieoption blieb bisher die Pausierung, Dosisreduktion oder letztendlich der Abbruch der Chemotherapie, da die PPE-Symptomatik hiernach eine narbenlose Abheilung zeigt. In Form einer antioxidantienhaltigen Creme mit einem Radikalschutzfaktor (Radical Protection Factor=RPF) von mindestens 5000 konnte in den letzten Jahren eine effektive Präventions- und Behandlungsstrategie entwickelt werden, unter der eine Fortführung der geplanten Chemotherapie weiterhin möglich ist [23,27]. Die topische Applikation der Creme erfolgt hierbei dreimal täglich palmar und plantar über den gesamten Zeitraum der Chemotherapie und beginnt 3 Tage vor der ersten Chemotherapiegabe. Erste Ergebnisse in kleineren Kohortenstudien zeigten hierbei positive therapeutische Effekte [23,27]. Ursächlich hierbei ist die hohe antioxidative Konzentration der Creme, die die radikalbildenden Prozesse neutralisiert. Durch die regelmäßige Anwendung der Creme wird ein Schutzfilm auf der Hautoberfläche und den oberen Epidermisschichten gebildet, der das durch den Schweiß sezernierte Doxorubicin sofort neutralisiert, bevor dieses die gesunden Hautzellen schädigen kann. Die Anwendung der Creme zeigte in einer Studie mit 20 Ovarialkarzinom-Patientinnen sehr gute Erfolge in der Prävention von PPE-Symptomen unter einer Therapie mit PEG-Doxorubicin (Caelyx®) [23]. Ebenso konnten bei Patientinnen mit geringer Compliance entstandene PPE-Hautveränderungen gebessert werden. Eine zweite Studie zeigte einen signifikant positiven therapeutischen Effekt der Creme bei 68 Patienten, die mit zwölf verschiedenen Chemotherapeutika behandelt wurden und PPE-Symptome aufwiesen. Infolgedessen konnten alle Chemotherapien fortgesetzt werden [27]. Die genannte Creme ist unter dem Namen Mapisal® frei erhältlich und wurde bereits in der Therapie des Radiotherapie-bedingen Erythems erfolgreich eingesetzt. Außer sehr seltenen kontaktallergischen Reaktionen auf besonders sensibler Haut sind keine Nebenwirkungen bekannt. Neben der topischen Präventionsstrategie bilden die Aufklärung und das Monitoring von Patienten die Basis für eine effektive Präven-

tion und Therapie [2,5]. Durch die Aufklärung des Patienten über die Pathogenese der PPE und prädisponierende Faktoren kann der Patient eigenständig und bei Zeiten einer PPE vorbeugen und einer neu aufgetretenen, frühen PPE rechtzeitig entgegenwirken. Die Kombination aus der regelmäßigen topischen Anwendung der Creme und einer entsprechenden Aufklärungsarbeit sehen wir derzeit als die optimale Therapie- und Präventionsstrategie. So kann das primäre Ziel der kontinuierlichen chemotherapeutischen Behandlung sichergestellt werden, ohne dass eine Pausierung, Dosisreduktion oder gar ein Therapieabbruch notwendig werden.

Ausblick

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wird die Wirkung der antioxidantienhaltigen Creme derzeit genauer untersucht. Während für das Doxorubicin-induzierte Hand- und Fußsyndrom anhand der Pathogenese eine effektive Präventions- und Therapieoption entwickelt werden konnte, stellt sich die Frage, ob auch andere Chemotherapeutika einen ähnlichen Metabolisierungsprozess zeigen und die Creme hier ebenfalls angewandt werden kann. Gegenstand aktueller Untersuchungen ist der Nachweis weiterer systemisch applizierter Chemotherapeutika auf der Haut. Diese Inside-out-Penetration von Chemotherapeutika aus dem systemischen Blutkreislauf auf die Haut könnte auf einen ähnlichen, lokalen Pathomechanismus wie bei Doxorubicin hinweisen. Sollten hier analog zum beschriebenen Pathomechanismus radikalbildende Prozesse zugrunde liegen, könnte die lokale Applikation von hoch konzentrierten Antioxidantien hierbei ebenfalls therapeutisch und präventiv eingesetzt werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren führten in den letzten Jahren Studien zur PPE durch, wobei die Präventionscreme von der Firma medac gesponsert wurde.

Abstract

Recent Developments in the Prevention and Treatment of Palmar Plantar Erythrodysesthesia

The hand-foot syndrome, also known as palmoplantar erythrodysesthesia (PPE), describes a chemotherapy-associated cutaneous side effect that can lead to discontinuation or postponement of the chemotherapy or require additional medical treatment. Affected patients often present painful erythema, edema or profound skin lesions which are mostly limited to the palms of the hands and soles of the feet. These skin lesions can result in a considerable limitation of the quality of life in affected patients. Since PPE symptoms mostly show a progressive course under ongoing chemotherapeutic treatment, so far the dose reduction, postponement or even discontinuation of the scheduled chemotherapy has often been the only effective therapeutic option. Recent studies, however, suggest that the topical application of highly concentrated combined antioxidants can represent an effective prevention and treatment strategy of hand-foot syndrome.

Literatur

- 1 Hackbarth M, Haas N, Fotopoulou C et al. Chemotherapy-induced dermatological toxicity: Frequencies and impact on quality of life in women's cancers. Results of a prospective study. *Supportive Care in Cancer* 2007; 16: 267–273
- 2 Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar-plantar erythrodysesthesia (ppe): A literature review with commentary on experience in a cancer centre. *European Journal of Oncology Nursing* 2007; 11: 238–246
- 3 Lorusso D, Di Stefano A, Carone V et al. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). *Annals of Oncology* 2007; 18: 1159–1164
- 4 Lyass O, Uziely B, Ben-Yosef R et al. Correlation of toxicity with pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (doxil) in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1037–1047
- 5 von Moos R, Thuerlimann BJ, Apro M et al. Pegylated liposomal doxorubicin-associated hand-foot syndrome: Recommendations of an international panel of experts. *Eur J Cancer* 2008; 44: 781–790
- 6 Gerbrecht BM. Current canadian experience with capecitabine: Partnering with patients to optimize therapy. *Cancer Nurs* 2003; 26: 161–167
- 7 National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v4.0. NCI, NIH, DHHS 2009; NIH publication +09-7473
- 8 Blum JL, Jones SE, Buzdar AU et al. Multicenter phase ii study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485–493
- 9 Farr KP, Safwat A. Palmar-plantar erythrodysesthesia associated with chemotherapy and its treatment. *Case Rep Oncol* 2011; 4: 229–235
- 10 Degen A, Alter M, Schenck F et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy – classification and management. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 652–661
- 11 Akoglu G. Docetaxel-induced palmoplantar erythrodysesthesia syndrome and long-lasting multiple nail changes. *Indian J Pharmacol* 2014; 46: 225–227
- 12 Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: Effect of administration schedule and prognostic factors. Meta-analysis group in cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3537–3541
- 13 Keohan M, D'Adamo D, Qin L et al. Analysis of toxicity in a phase ii study of sorafenib in soft tissue sarcoma (sts). *Journal of Clinical Oncology ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* 2007; Meeting Abstracts 25 (18 Supplement): 10061 – ASCO
- 14 Strumberg D, Clark JW, Awada A et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: A review of four phase i trials in patients with advanced refractory solid tumors. *Oncologist* 2007; 12: 426–437
- 15 Lipworth AD, Robert C, Zhu AX. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): Focus on sorafenib and sunitinib. *Oncology* 2009; 77: 257–271
- 16 Sibaud V, Delord JP, Chevreau C. Sorafenib-induced hand-foot skin reaction: A koebner phenomenon? *Target Oncol* 2009; 4: 307–310
- 17 Lee WJ, Lee JL, Chang SE et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1045–1051
- 18 Hueso L, Sanmartin O, Nagore E et al. Chemotherapy-induced acral erythema: A clinical and histopathologic study of 44 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99: 281–290
- 19 Gordon KB, Tajuddin A, Guitart J et al. Hand-foot syndrome-associated with liposome-encapsulated doxorubicin therapy. *Cancer* 1995; 75: 2169–2173
- 20 Fitzpatrick JE, Hood AF. Histopathologic reactions to chemotherapeutic agents. *Adv Dermatol* 1988; 3: 161–183
- 21 Beard JS, Smith KJ, Skelton HG. Combination chemotherapy with 5-fluorouracil, folinic acid, and alpha-interferon producing histologic features of graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 325–330
- 22 Lin E, Morris JS, Ayers GD. Effect of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16: 31–37
- 23 Lademann J, Martschick A, Kluschke F et al. Efficient prevention strategy against the development of a palmar-plantar erythrodysesthesia during chemotherapy. *Skin Pharmacol Physiol* 2014; 27: 66–70
- 24 Martschick A, Sehouli J, Patzelt A et al. The pathogenetic mechanism of anthracycline-induced palmar-plantar erythrodysesthesia. *Anticancer Res* 2009; 29: 2307–2313
- 25 Jacobi U, Waibler E, Schulze P et al. Release of doxorubicin in sweat: First step to induce the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome? *Ann Oncol* 2005; 16: 1210–1211
- 26 Yokomichi N, Nagasawa T, Coler-Reilly A et al. Pathogenesis of hand-foot syndrome induced by peg-modified liposomal doxorubicin. *Hum Cell* 2013; 26: 8–18
- 27 Lademann J, Rowert-Huber HJ, Haas N et al. Palmoplantar erythrodysesthesia-like skin symptoms in patients under various chemotherapeutics: Preventive and therapeutic options. *Skin Pharmacol Physiol* 2014; 27: 228–232