



# Geneesmiddelenreacties aan handen en voeten

S. Segaert

Bij een algemene geneesmiddelenreactie, bijvoorbeeld een maculopapuleus exantheem, zijn ook de handen en voeten regelmatig aangetast. Bij sommige reacties ligt het accent op de acra zoals erythema multiforme met schietschijfletsels op de handen en/of voeten. [1] Geneesmiddelenreacties die specifiek de handen en voeten aantasten zijn eerder uitzondering dan regel en vinden we vooral terug bij medicatie tegen kanker (tabel 1). Het hand-voetsyndroom is al decennia bekend als een bijwerking van cytostatica. De laatste jaren hebben we ook kennis gemaakt met de hand-voethuidreactie uitgelokt door sommige doelgerichte anti-kankerbehandelingen zoals multikinase- en BRAF-remmers.

We schenken ook aandacht aan palmoplantaire pustulose uitgelokt door anti-TNF, medicamenteuze pompholyx, neutrofiele dermatose van de handen en ten slotte het *purple glove syndrome* bij intraveneuze toediening van fenytoïne. Reacties van de nagels vallen buiten het bestek van dit artikel.

## HAND-VOETSYNDROOM

Het hand-voetsyndroom, ook wel acraal erytheem, palmoplantaire erythrodysesthesie, toxisch erytheem van handpalmen en voetzolen of reactie van Burgdorf genoemd, wordt gezien in de context van klassieke chemotherapie, vooral van capecitabine, 5-fluoro-uracil, cytarabine, (gepegyleerd liposomaal) doxorubicine en taxanen. Het betreft een vrij symmetrisch, pijnlijk erytheem en zwelling van doorgaans de volledige handpalmen en voetzolen. De reactie wordt vaak voorafgegaan door een tintelende sensatie. De handen zijn meestal ernstiger aangetast. Bij ernstige vormen kunnen blaren, necrose en/of ulceraties ontstaan. Een enkele keer zijn er niet aangetaste zones (*skip areas*) of is er uitbreiding naar de handruggen. In zeldzame gevallen is er sprake van intertriginieuze of flexurale aantasting (liezen, oksels, anogenitaal, inframammair, elleboogplooien), dan spreekt men van maligne intertrigo. [2-4]

Hand-voetsyndroom ontstaat enkele dagen tot maanden na start van de chemotherapie. De reactie is dosisgebonden. Het is een veel voorkomende bijwerking: bij capecitabine, de orale prodrug van 5-fluorouracil, bedraagt de incidentie 60%. Vaak is er een geleidelijke verergering bij herhaalde behandelingscycli. Naast de paresthesieën, de branderigheid en de pijn kan de patiënt tijdelijk de vingerafdrukken verliezen. Resolutie van de letsels zet twee tot vier weken na stopzetting van de chemotherapie in en kan gepaard gaan met afschilfering of postinflammatoire hyperpigmentatie. [2-4]

Histologisch ziet men weinig specifieke afwijkingen met necrotische keratinocyten resulterend in een vacuolaire interface dermatitis, naast oppervlakkig dermaal oedeem en perivas-

culair lymfocytair infiltraat. De pathofysiologie van de aandoening berust op concentratie van het cytostaticum in handpalmen en voetzolen door excretie via de dense eccriene zweetklieren aldaar. [2-4]

Behandeling van hand-voetsyndroom bestaat uit potente lokale steroïden, wondzorg bij erosies of ulceraties en analgetica bij pijn. Bij ernstige vormen is een dosisaanpassing, onderbreking of stopzetting van de chemotherapie dringend gewenst. [2-4]

Ter preventie van hand-voetsyndroom worden soms (ureumhoudende) emollientia gebruikt. Klinische studies hiermee toonden wisselende resultaten. Het is beter om potentieel irriterende substanties zoals ureum te vermijden. Ook de waarde van peroraal pyridoxine (vitamine B6) ter profylaxe van hand-voetsyndroom is omstreden. Enkel een tamelijk hoge dosis van 400 mg per dag lijkt protectief te werken. Desondanks is de huidige consensus om het niet aan te bevelen en dat geldt ook voor oraal celecoxib (mogelijk protectief, maar voordeel/risicoratio onvoldoende gunstig) en zeker voor orale steroïden. Aanbrengen van ijs op enkels en polsen tijdens de chemotherapie verdient ten slotte vermelding. Door vasoconstrictie vermindert de blootstelling van handen en voeten aan het cytostaticum. [2-4]

## HAND-VOETHUIDREACTIE

Hand-voethuidreactie wordt soms verward met hand-voetsyndroom, maar het is een geneesmiddelenreactie die er volledig los van staat (tabel 2). Ze wordt niet gezien bij klassieke chemotherapie, maar bij nieuwere doelgerichte anti-kanker-behandelingen zoals sommige multikinaseremmers

Dermatoloog, Bonheiden, België

(regorafenib, sorafenib, axitinib, sunitinib en pazopanib) en BRAF-remmers (vemurafenib, dabrafenib en encorafenib). Het klinisch beeld is zeer karakteristiek met letsels die gelokaliseerd zijn in huidzones van wrijving of druk (hielen, metatarsaalkoppen, frictieplaatsen door schoeisel of handenarbeid). Hand-voethuidreactie ontstaat vrij snel, na enkele dagen tot weken van behandeling als scherp begrensde, erythemateuze, oedemateuze en blaarvormige letsels. In een tweede fase evolueren de blaren naar extreem gevoelige, ontstoken eeltzones (figuur 1) die in een laatste stadium afschilferen soms op een lamellaire wijze. De laesies worden voorafgegaan door intolerantie voor warmte, dysesthesie en paresthesieën in de betrokken huidzones. Bij herhaalde behandelingscycli treedt er meestal een geleidelijke verbetering op van de hand-voethuidreactie zodat we van tachyfyloxis kunnen spreken. [4-6]

Tabel 1. Geneesmiddelenreacties die specifiek de handen en/of de voeten treffen.

Geneesmiddelenreactie	Oorzakelijk geneesmiddel
Hand-voetsyndroom	Klassieke chemotherapie (vooral capecitabine, 5-fluoro-uracil, cytarabine, doxorubicine, taxanen)
Hand-voethuidreactie	Multikinaseremmers (regorafenib, sorafenib, axitinib, sunitinib, pazopanib) BRAF-remmers (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib)
Palmoplantaire pustulose	Anti-TNF-biologics
Dyshidrotisch eczeem	Intraveneuze immuunglobulines (Andere)
Neutrofiële dermatose van de handen	Thalidomide, lenalidomide
Purple glove syndrome	Intraveneus fenytoïne

Tabel 2. Kenmerken van hand-voetsyndroom versus hand-voethuidreactie.

Hand-voetsyndroom	Hand-voethuidreactie
Klassieke chemotherapie (vooral capecitabine, 5-fluoro-uracil, cytarabine, doxorubicine, taxanen)	Multikinase-remmers (regorafenib, sorafenib, axitinib, sunitinib, pazopanib) BRAF-remmers (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib)
Dosisafhankelijk	Dosisafhankelijk
Van enkele dagen tot maanden na start chemotherapie	Dagen tot weken na start behandeling
Vaak verergering bij herhaalde behandelingscycli	Geleidelijke verbetering bij herhaalde behandelingscycli (tachyfyloxis)
Diffuse, symmetrische aantasting van handpalmen en voetzolen	Letsels gelokaliseerd op druk- en wrijfplaatsen
Handen meestal meer aangetast dan voeten	Voeten doorgaans ernstiger aangetast dan handen
Pijnlijk erytheem, oedeem (soms blaren) en nadien afschilfering; geen eelt	Pijnlijke blaren die evolueren naar pijnlijk eelt dat nadien afschilfert
Paresthesieën, branderigheid, pijn Tijdelijk verlies van vingerafdrücken	Voorafgegaan door intolerantie voor warmte, dysesthesieën, paresthesieën Letsels (blaren en eelt) intens pijnlijk
Meestal geen geassocieerde afwijkingen van de huid, maar wel van de huidaanshangsels (haren, nagels)	Afhankelijk van het oorzakelijk geneesmiddel vaak andere huidafwijkingen (maculopapuleus exantheem, seborreïsch eczeem bij sorafenib/regorafenib; perifolliculair exantheem, keratinocyt neoplasieën bij BRAF-remmers)
Necrose van basale keratinocyten, vacuolaire interface dermatitis, oppervlakkig dermaal oedeem, perivasculair lymfocytair infiltraat	Apoptose en dyskeratose van keratinocyten, vacuolaire degeneratie met intra-epidermale blaarvorming gevolgd door zeer uitgesproken acanthose, papillomatose en parakeratose
Concentratie van het cytostaticum in de huid van handpalmen/voetzolen via de eccrine zweetklieren met cytotoxische effecten	Apoptose van epidermale keratinocyten onderhevig aan druk of wrijving door remming VEGFR

De reactie is dosisgebonden en de incidentie varieert naargelang de oorzakelijke multikinaseremmer: regorafenib (47%), sorafenib (34%), axitinib (29%), sunitinib (19%), pazopanib (5%). [5,6] Voor de BRAF-remmers vemurafenib, dabrafenib en encorafenib liggen de incidenties rond 5-10% in combinatie met een MEK-remmer. [7,8] De incidentie van hand-voethuidreactie van een BRAF-remmer in monotherapie ligt 4-5x hoger. [9]

Naast de hand-voethuidreactie vertonen patiënten onder behandeling met een BRAF-remmer een heel spectrum van huidproblemen: exantheem met perifolliculaire accentuatie, zonovergevoeligheid (enkel vemurafenib), keratinocyt neoplasieën (papillomen, actinische keratosen, keratoacanthomen en spinocellulaire carcinomen), alopecia, faciale cysten, eruptieve naevi en ontstaan van nieuwe melanomen. [7,8] Zoals voor de hand-voethuidreactie geldt dat de incidentie van deze afwijkingen (behalve fotosensitiviteit) markant vermindert in combinatie met een MEK-remmer. Deze laatste kan dan wel weer acneïforme eruptie uitlokken (zoals bij EGFR-remmers). [9] Bij multikinaseremmers, vooral bij regorafenib en sorafenib, kan de hand-voethuidreactie gepaard gaan met andere huidafwijkingen zoals maculopapuleuze rash, seborreïsch eczeem van gelaat en scalp, milde alopecia en stomatitis. [5,6] Anatomopathologisch onderzoek onthult apoptose en dyskeratose van epidermale keratinocyten met vacuolaire degeneratie en vorming van intra-epidermale blaren gevolgd door zeer uitgesproken acanthose, papillomatose en parakeratose. De pathogenese is onvoldoende bekend maar het klinisch beeld en de histologie wijzen in de richting van de epidermale keratinocyt als aangrijpingspunt. VEGFR-signaaltransductie is wellicht noodzakelijk voor deze keratinocyten om te overleven bij blootstelling aan druk of wrijving. [5,6] De anti-VEGF-antistof bevacizumab verergert dan ook

de ernst van de hand-voethuidreactie bij patiënten onder sorafenib. [4]

Algemene maatregelen zijn uiterst belangrijk om hand-voet-huidreacties tot een minimum te beperken of te voorkomen. Voor de start van de kankerbehandeling moeten eelt op handen en voeten worden verwijderd door een pedicure of met keratolytica. Eventueel wordt overmatige druk gecorrigeerd met steunzolen terwijl drukabsorberende siliconezooltjes bij elke patiënt aanbevolen zijn. Comfortabele, niet knellende schoenen zijn aan te raden; te mijden zijn sandalen, slippers en hoge hakken. Handschoenen beschermen de huid bij poetsen, afwassen en klussen. Daarnaast stelt men overvloedig gebruik van hand- en voetcrèmes voor. [6]

Ter behandeling van milde hand-voethuidreactie volstaan de algemene maatregelen en een keratolytisch, ureumhoudend emolliens. Matige hand-voethuidreactie wordt in het ontstekingsstadium (roodheid, zwelling, blaren) behandeld met ultrapotente lokale steroïden en topisch lidocaïne om de pijn te controleren. Orale analgetica kunnen volgens noodzaak toegevoegd worden. Bij callusvorming kan salicylzuur aan het lokaal steroïd toegevoegd worden. In het laatste afschilferingsstadium kan opnieuw overgeschakeld worden naar een ureumhoudende zalf. Bij ernstige reacties kan een (tijdelijke) dosisaanpassing of onderbreking van het antikankergeneesmiddel worden toegepast wanneer de eerder beschreven ondersteunende dermatologische behandeling onvoldoende symptomatische verlichting geeft. [6]

### PALMOPLANTAIRE PUSTULOSE

Palmoplantaire pustulose is een zeldzame inflammatoire huidaandoening, die weliswaar verwant is met psoriasis (30% van de patiënten heeft ook psoriasis), maar er zowel klinisch, genetisch als epidemiologisch duidelijk van verschilt. De aandoening komt meestal voor bij rokende vrouwen van middelbare leeftijd. Nicotine-excretie in de (palmoplantair overvloedige) eccrine zweetklieren induceert vermoedelijk humorale



Figuur 1. Hand-voethuidreactie bij een patiënt onder sunitinib: op de drukplaatsen (hier ter hoogte van de metatarsaalkoppen) zien we een scherpbegrensde blaas evoluerend naar een pijnlijke callus.

auto-immuniteit gericht tegen nicotineacetylcholinereceptoren met acrosyngiale ontsteking en pustelvorming tot gevolg. De aandoening is therapieresistent en zelfs krachtige geneesmiddelen tegen psoriasis falen vaak bij palmoplantaire pustulose. [10]

Palmoplantaire pustulose kan ook uitgelokt worden door medicatie, meer bepaald anti-TNF-biologics. In een cohort van bijna 1000 patiënten behandeld met infliximab voor inflammatoire darmziekte ontwikkelde 1,5% palmoplantaire pustulose na gemiddeld 1,5 jaar behandeling (figuur 2). De associatie met het vrouwelijk geslacht is hier minder duidelijk, maar roken lijkt ook hier geassocieerd (78% rokers of ex-rokers vs. 45% in de controlegroep). [11] Naast palmoplantaire pustulose bij een kleine minderheid van de patiënten, komen huidafwijkingen bij patiënten onder anti-TNF vaak voor (30%) met vooral xerosis cutis, psoriasiform eczeem, psoriasis, bacteriële surinfectie of andere huidinfecties en zeldzamer alopecia areata. [11,12]

### ANDERE GENEESMIDDELENREACTIES

*Dyshidrotisch eczeem* wordt het meest veroorzaakt door contacteczeem (door direct en zeldzamer systemisch contact), atopie of een -ide reactie op schimmelinfectie met dermatofyten. In zeldzame gevallen (enkele per honderd) kan er ook een geneesmiddel aan ten grondslag liggen. [13] Intraveneuze gammaglobulines zijn het meest beschreven [14], maar ook amoxicilline, acetylsalicylzuur, paracetamol en orale contra-ceptiva werden ooit vermeld. [13]

*Neutrofiele dermatose van de handen* met felrode, oedemateuze tot vesiculeuze, soms pijnlijke letsels aan de handen, soms gepaard met koorts en/of een inflammatoir bloedbeeld wordt tegenwoordig gezien als een acrale variant van sweetsyndroom. Ook bij de acrale variant is er vooral een associatie met hematologische aandoeningen, inflammatoire darmziekten of infecties. [15] Het sweetsyndroom is in een minderheid van de gevallen geassocieerd met geneesmiddelen (vooral



Figuur 2. Palmoplantaire pustulose bij een patiënt onder infliximab. Op de voetzolen (hier niet getoond) waren vergelijkbare letsels aanwezig: subcorneale pustels met evolutie naar erythematosquameuze afwijkingen.

*granulocyte colony stimulating factor* en systemisch all-trans vitamine A-zuur). [16] Er zijn enkele gevallen van medicamenteus geïnduceerde neutrofiële dermatosen van de handen beschreven bij lenalidomide en thalidomide. [17]

Er zijn meer dan tachtig gevallen beschreven van het *purple glove syndrome* na intraveneuze toediening van fenytoïne, maar de incidentie zou 2-6% bedragen. [1,18] Binnen enkele uren na de fenytoïne-toediening treedt purperen verkleuring en zwelling van de hand en soms de arm op. Subjectief is er

vaak pijn en/of koud aanvoelen. Dit kan uitmonden in blaarvorming, necrose en ulceratie. Microvasculaire trombose en extravasatie liggen eraan de grondslag. Onmiddellijke stopzetting van fenytoïne wordt aanbevolen, maar het kan weken tot maanden duren voor er volledig herstel optreedt. [18]

*De complete literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl).*

## SAMENVATTING

De huid van handen en voeten is niet zelden betrokken bij een algemene toxicodermie en bij sommige geneesmiddelenreacties, zoals erythema multiforme, ligt het accent op de acra. Specifieke aantasting van de handen en voeten komt minder vaak voor. Vooral antikankerbehandelingen zijn hiervoor verantwoordelijk, enerzijds het hand-voetsyndroom bij klassieke chemotherapie, anderzijds de hand-voethuidreactie bij gerichte antikankerbehandelingen zoals sommige multikinaseremmers (regorafenib, sorafenib, axitinib, sunitinib, pazopanib) en BRAF-remmers (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib). Een hand-voethuidreactie manifesteert zich zeer karakteristiek met pijnlijke blaren en eelt, beperkt tot wrijf- of drukplaatsen op handen en voeten. Hand-voetsyndroom en hand-voethuidreactie verschillen duidelijk van elkaar. Zo zijn bij hand-voetsyndroom de hele handpalm en voetzool aangetast en is er doorgaans geen eelt. Beide aandoeningen treden wel op bij een aanzienlijk deel (tot meer dan de helft) van de behandelde patiënten. Daarnaast schenken we aandacht aan anti-TNF-medicatie die palmoplantaire pustulose kan uitlokken bij een kleine minderheid van de behandelde patiënten. Een zeldzame keer kan medicatie pompholyx veroorzaken (bijvoorbeeld intraveneuze immunoglobulines) of neutrofiële dermatose van de handen (thalidomide of lenalidomide). Het purperenhandschoensyndroom ten slotte wordt soms gezien na intraveneuze toediening van fenytoïne.

## TREFWOORDEN

hand-voethuidreactie – hand-voetsyndroom – palmoplantaire pustulose – dyshidrotisch eczeem – cutane geneesmiddelenreactie

## SUMMARY

The hands and feet are frequently affected in the setting of a generalized cutaneous drug reaction and some drug reactions display a predilection for acral skin sites (e.g. erythema multiforme). However hands/feet are not often specifically affected by adverse drug reactions. Mainly anti-cancer drugs are responsible for hand-foot syndrome on the one hand (classical chemotherapy), and hand-foot skin reaction on the other hand (multikinase-inhibitors such as regorafenib, sorafenib, axitinib, sunitinib and pazopanib and BRAF-inhibitors such as vemurafenib, dabrafenib and encorafenib). Hand-foot skin reaction displays a very characteristic clinical picture with painful blisters and calluses localized to areas of pressure or friction. Hand-foot syndrome and hand-foot skin reaction should be clearly distinguished as hand-foot syndrome usually affects the palms and soles as a whole without callus formation. Both reactions occur in a substantial number (more than half) of treated patients. Anti-TNF medication may provoke palmoplantar pustulosis in a minority of patients. Pompholyx (intravenous immunoglobulins) and neutrophilic dermatosis of the hands (thalidomide or lenalidomide) are rarely induced by drugs. Finally, the purple glove syndrome can be encountered following intravenous administration of phenytoin.

## KEYWORDS

hand-foot skin reaction – hand-foot syndrome – palmoplantar pustulosis – dyshidrotisch eczeem – cutaneous drug reaction

## CORRESPONDENTIEADRES

Siegfried Segart

E-mail: [siegfried.segaert@gmail.com](mailto:siegfried.segaert@gmail.com)