

# Diagnose und Management des Hand-Fuß-Syndroms

Empfehlungen für den behandelnden Onkologen



**Xeloda® schafft Freiräume.**

# Inhaltsübersicht

Vorwort	4
Einleitung	6
Die palmar-plantare Erythrodyssäthese – Hand-Fuß-Syndrom	8
Entstehungsmechanismen des Hand-Fuß-Syndroms	10
Diagnose des Hand-Fuß-Syndroms	12
Therapiemöglichkeiten des Hand-Fuß-Syndroms	14
Tipps für Patienten zur Vermeidung und Linderung des Hand-Fuß-Syndroms	16
Zusammenfassung	18
Folgende Informationen benötigt Ihr Patient	20
Weiterführende Literatur zum Hand-Fuß-Syndrom	21

## Impressum

© 2011  
Roche Pharma AG  
79630 Grenzach-Wyhlen

# Vorwort

Bedingt durch die demografische Entwicklung nehmen in unserer Gesellschaft die onkologischen Erkrankungen einen immer breiteren Raum ein. Dabei gehören in Europa das kolorektale Karzinom und das Mammakarzinom zu den häufigsten Tumorerkrankungen.

Insgesamt wächst so der Bedarf an effektiven, wirksamen und gut verträglichen Therapien, die eine ambulante Betreuung der Patienten ermöglichen.

Mit Xeloda® steht eine hocheffiziente, breit wirksame und sehr gut verträgliche Substanz zur Verfügung, die bestens für den ambulanten Einsatz geeignet ist. Die orale Applikationsform wird von vielen Patienten geschätzt und trägt zur Verbesserung der Lebensqualität bei.

Wie bei allen ambulanten Therapieformen ist es auch für die Xeloda® Behandlung von großer Bedeutung, Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und mit dem Patienten die richtigen Maßnahmen einzuleiten. So können dann auch Therapieabbrüche infolge eines Hand-Fuß-Syndroms vermieden werden. Es sind bislang keine prädiktiven Faktoren bekannt, mit deren Hilfe die Schwere und Ausprägung dieser Komplikation vorausgesagt werden können.

Entscheidend ist daher das rechtzeitige Erkennen und frühzeitige Management dieser Nebenwirkung, damit die Lebensqualität des Patienten nicht beeinträchtigt wird und ihm womöglich eine bedeutende Therapiechance verloren geht.

Eine Metaanalyse von 14 zulassungsrelevanten Studien mit Xeloda® in den Indikationen kolorektales Karzinom, Magenkarzinom und Mammakarzinom hat gezeigt, dass Patienten, die ein Hand-Fuß-Syndrom entwickeln, länger leben als Patienten, die unter Xeloda® Therapie kein Hand-Fuß-Syndrom entwickeln.

Das Gesamtüberleben betrug 39,3 Monate bei Patienten mit Hand-Fuß-Syndrom im Vergleich zu 24,7 Monaten bei Patienten ohne Hand-Fuß-Syndrom.

Das Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms ist also kein Abbruchgrund, sondern erfordert konsequentes Management dieser Nebenwirkung und ist ein Zeichen guter Wirksamkeit.

Diese Broschüre soll eine Hilfe für jeden Therapeuten sein, indem sie darüber aufklärt, wie das Hand-Fuß-Syndrom erkannt und frühzeitig behandelt werden kann. Da der Patient in der Regel die Therapie mit Xeloda® nicht unter direkter Aufsicht des Therapeuten, sondern alleine zuhause durchführt, ist die prätherapeutische Aufklärung von großer Bedeutung. Die Abbildungen und Erklärungen dieser Broschüre können sehr hilfreich für die Beratung des Patienten sein und zur Therapiesicherheit beitragen.

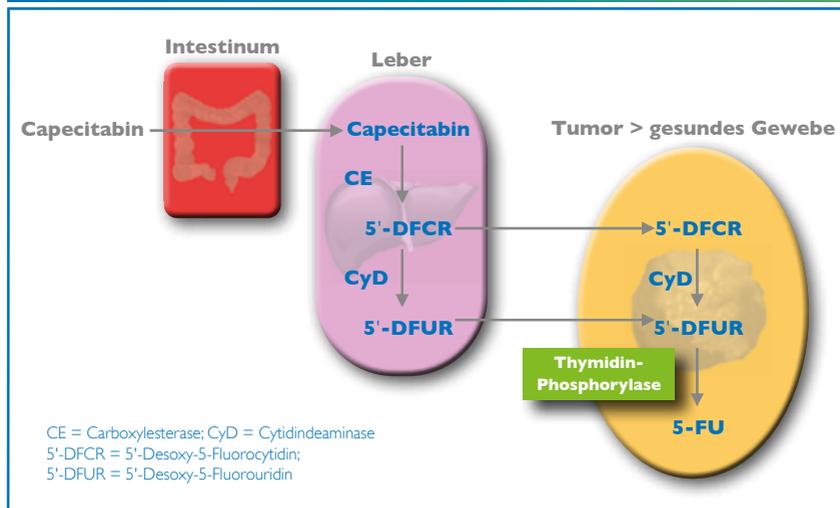
Dr. Andreas Jakob, Offenburg

# Einleitung

## Die orale Therapie mit Capecitabin

Capecitabin ist ein Fluoropyrimidincarbat mit hoher antineoplastischer Aktivität. Es ist ein oral verabreichtes Vorprodukt von 5-Fluorouracil (5-FU), das durch mehrere enzymatische Schritte aktiviert wird. Durch die höhere Konzentration der relevanten Enzyme im Tumorgewebe entsteht im Tumor eine höhere Konzentration an 5-FU als in gesundem Gewebe (Abb. 1). Die initialen Schritte der Aktivierung finden in der Leber statt. Der letzte Schritt zur Aktivierung wird durch die Thymidin-Phosphorylase katalysiert. Dieses Enzym ist in den meisten soliden Tumoren in höherer Konzentration als in entsprechenden normalen Geweben nachweisbar.

Abb. 1: Enzymatische Aktivierung von Capecitabin



Entsprechend der Fachinformation von Xeloda® ist die Dosis beim Auftreten von Nebenwirkungen zu modifizieren. Dies gilt ganz besonders beim Hand-Fuß-Syndrom, das durch symptomatische Behandlung und/oder eine Änderung der Dosierung beherrscht werden kann. Wenn die Dosis reduziert wird, sollte sie zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr erhöht werden. Wird die Einnahme von Xeloda® aufgrund von Nebenwirkungen unterbrochen, soll sie weder ersetzt noch nachgeholt werden, sondern der Patient sollte mit dem geplanten Behandlungszyklus fortfahren. Die Behandlung sollte jedoch nicht ganz abgebrochen werden, da die Nebenwirkungen ein Zeichen der Wirksamkeit von Xeloda® sein können. Dies wird z. B. durch das Ergebnis einer Metaanalyse von 14 zulassungsrelevanten Studien zu Xeloda® in verschiedenen Indikationen postuliert.

# Die palmar-plantare Erythrody- ästhesie – Hand-Fuß-Syndrom

Die palmar-plantare Erythrodyästhesie, allgemein bekannt als Hand-Fuß-Syndrom, wird z. B. bei Patienten unter Chemotherapie mit kontinuierlicher 5-FU-Infusion oder PEG-lip. Doxorubicin beobachtet.

Liegt ein Hand-Fuß-Syndrom vor, kann die Chemotherapie nicht wie vorgesehen verabreicht werden. Das Unterbrechen der Chemotherapie führt zu einer schnellen Verbesserung des Syndroms. Möglicherweise kann das Hand-Fuß-Syndrom wieder auftreten, wenn die Chemotherapie fortgesetzt wird.

In den Studien zur Capecitabin-Monotherapie (mit einer Dosis von 1250mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 3-wöchigen Behandlungszyklus) wurde eine palmar-plantare Erythrodyästhesie aller Schweregrade mit einer Häufigkeit von 53–60% beobachtet. Im Capecitabin/Docetaxel-Arm zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms betrug die Häufigkeit 63%. Bei einer Capecitabin-Dosis von 1000mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 3-wöchigen Behandlungszyklus wurden in der Kombinationstherapie Hand-Fuß-Syndrome aller Schweregrade mit einer Häufigkeit von 22–30% beobachtet.

Die in den Studien verwendete Schweregradeinteilung und entsprechende therapeutische Maßnahmen sind in der Tabelle auf Seite 12/13 dargestellt. Das Hand-Fuß-Syndrom stellt eine Hauttoxizität dar, die zeit- und expositionsabhängig von der verabreichten Substanz ist. Sie wird in drei Schweregrade nach NCI-Definition unterteilt. Das Hand-Fuß-Syndrom muss rechtzeitig erkannt werden und kann durch Therapieunterbrechung, Therapiemanagement und Aufklärung kontrolliert werden.

**Der Patient sollte vor der Einnahme des Medikaments darauf hingewiesen werden, dass das Hand-Fuß-Syndrom nicht lebensbedrohlich ist.**

Eine frühzeitige Diagnose und Intervention minimiert die Schmerzen und Ängste der Patienten. Damit kann gewährleistet werden, dass der Patient die notwendige Chemotherapie möglichst vollständig erhält und somit von der Behandlung bestmöglich profitiert.

Diese Broschüre soll Ärzte, Pflegekräfte und Patienten dabei unterstützen, das Hand-Fuß-Syndrom frühzeitig zu erkennen, die Ausprägung abzumildern und damit einen aktiven Beitrag zur erfolgreichen Chemotherapie zu leisten.

## Wie lange dauert ein Hand-Fuß-Syndrom?

Die Verbesserung wird für gewöhnlich innerhalb von 2 bis 7 Tagen nach Absetzen oder Modifikation der Therapie gesehen. Dies gilt für die frühen Stadien des Hand-Fuß-Syndroms. Es kann 2 Wochen oder länger dauern, bis sich ein Hand-Fuß-Syndrom vom Grad 3 wieder zurückbildet.

# Entstehungsmechanismen des Hand-Fuß-Syndroms

Der exakte Entstehungsmechanismus des Hand-Fuß-Syndroms ist unbekannt. Der eindeutige Zusammenhang scheint das spezifische Therapie-regime zu sein. Das Hand-Fuß-Syndrom tritt typischerweise dann auf, wenn es zu einer verlängerten Exposition mit der Substanz kommt, entweder als kontinuierliche Infusion, liposomale Zubereitung mit langer Zirkulationszeit oder wenn orale Darreichungsformen eine kontinuierliche Zufuhr aktiver Substanz bewirken. Diese Exposition scheint zu einem spezifischen Antwortmuster zu führen, wahrscheinlich bedingt durch Verletzungen der kleinsten Gefäße an Handflächen und Fußsohlen, die sich klinisch als Hand-Fuß-Syndrom manifestieren.

## Eine Anzahl von Hypothesen wurde im Zusammenhang mit der Patho-physiologie des Hand-Fuß-Syndroms formuliert:

- Hand- und Fußflächen sind einer stärkeren mechanischen Belastung ausgesetzt. Mikrokapillaren, die durch ganz normale Alltagsaktivitäten wie Gehen oder Greifen verletzt sind, ermöglichen den Austritt toxischer Substanzen, die dann im umgebenden Gewebe akkumulieren.
- Viele chemotherapeutische Substanzen konzentrieren sich in exokrinen Schweißdrüsen oder -gängen. Handflächen und Fußsohlen haben eine relativ hohe Konzentration an exokrinen Drüsen. Das Ergebnis von Biopsien bei Hand-Fuß-Syndrom zeigt jedoch, dass eine generelle Veränderung der exokrinen Drüsen im Allgemeinen nicht stattfindet.
- Individuelle Schwankungen 5-FU-abbauender Enzyme (z. B. DPD).

Falls ein Grad 2 oder 3 Hand-Fuß-Syndrom auftritt, soll die Verabreichung von Xeloda® unterbrochen werden, bis die Beschwerden verschwinden oder sich die Intensität auf Grad 1 vermindert. Untersuchungen konnten zeigen, dass die Heilungsphase beschleunigt wird, wenn die Chemotherapie sofort beim ersten Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms unterbrochen wird. Dosismodifikationen aufgrund von Nebenwirkungen bei Anwendung von Xeloda® in Kombination mit anderen Arzneimitteln sollten entsprechend den jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale der eingesetzten Arzneimittel vorgenommen werden (siehe auch Fachinformation Xeloda®, Stand Juni 2011). Nach Rückbildung des Hand-Fuß-Syndroms kann in Abhängigkeit vom initialen Schweregrad die Therapie wieder aufgenommen werden. Das Hand-Fuß-Syndrom wird sich nicht weiter verschlechtern, wenn die Therapie erst einmal abgesetzt wurde.

► **Die rechtzeitige Intervention führt zu einem frühzeitigen Abklingen der Symptome.**

**Wichtiger Hinweis:** Das Hand-Fuß-Syndrom Grad 3 sollte heutzutage selten auftreten, da die Intervention (Unterbrechung der Chemotherapie) sofort durch rechtzeitige Diagnosestellung und Aufklärung des Patienten erfolgen kann.

## Diagnose des Hand-Fuß-Syndroms

Grad 1*	Maßnahmen**
 <p>Taubheitsgefühl, Dysästhesie/Parästhesie, Kribbeln, <i>schmerzlose</i> Schwellungen oder Erythem der Hände und/oder Füße und/oder Beschwerden, die den Alltag nicht beeinträchtigen.</p> <p><b>Hinweis:</b> Dieses frühe Stadium wird vom Patienten gut erkannt, wenn beim Öffnen einer Mineralwasser-Flasche Irritationen oder leichte Schmerzen verspürt werden.</p> 	<p><b>Keine Dosisreduktion</b> <b>Keine Therapieunterbrechung</b></p> <p>► Bitte entnehmen Sie pflegende und entlastende Maßnahmen der Broschüre „Tipps für Patienten zur Vermeidung und Linderung des Hand-Fuß-Syndroms“ (S. 16).</p>
Grad 2*	Maßnahmen**
 <p>Schmerzhaftes Erythem und Schwellung der Hände und/oder Füße und/oder Beschwerden, die die Aktivitäten des Patienten im täglichen Leben beeinträchtigen.</p>	<p><b>Unterbrechung der Xeloda® Therapie und Fortsetzung der Therapie mit reduzierter Dosis</b></p> <p><b>1. Auftreten:</b> Therapieunterbrechung bis Rückbildung auf Grad 0/1 Keine Dosisreduktion**</p> <p><b>2. Auftreten:</b> Therapieunterbrechung bis Rückbildung auf Grad 0/1 Dosisreduktion auf 75%***</p> <p><b>3. Auftreten:</b> Therapieunterbrechung bis Rückbildung auf Grad 0/1 Dosisreduktion auf 50%***</p> <p><b>4. Auftreten:</b> Therapieabbruch</p> <p>► Bitte entnehmen Sie pflegende und entlastende Maßnahmen der Broschüre „Tipps für Patienten zur Vermeidung und Linderung des Hand-Fuß-Syndroms“ (S. 16).</p>
Grad 3*	Maßnahmen**
 <p>Feuchte Abschuppungen, Geschwürbildung, Blasenbildung und <i>starke Schmerzen</i> an den Händen und/oder Füßen und/oder starke Beschwerden, die es für den Patienten unmöglich machen, zu arbeiten oder Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen.</p>	<p><b>Unterbrechung der Xeloda® Therapie und ggf. Behandlung des Hand-Fuß-Syndroms</b></p> <p><b>1. Auftreten:</b> Therapieunterbrechung bis Rückbildung auf Grad 0/1 Dosisreduktion auf 75%***</p> <p><b>2. Auftreten:</b> Therapieunterbrechung bis Rückbildung auf Grad 0/1 Dosisreduktion auf 50%***</p> <p><b>3. Auftreten:</b> Therapieabbruch</p> <p>► Bitte entnehmen Sie pflegende und entlastende Maßnahmen der Broschüre „Tipps für Patienten zur Vermeidung und Linderung des Hand-Fuß-Syndroms“ (S. 16).</p>

\* Entsprechend den Common Toxicity Criteria (Version 1) der National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) oder den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des Cancer Therapy Evaluation Program des US National Cancer Institute, Version 3.0.

\*\* Fachinformation Xeloda®, Stand: Juni 2011

\*\*\* Prozentangaben bezogen auf berechnete Ausgangsdosis (gemäß Fachinformation Xeloda®). Nach Dosisreduktion sollte die Dosis zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr erhöht werden.

# Therapiemöglichkeiten des Hand-Fuß-Syndroms

## I. Information und Aufklärung vor Beginn der Therapie

Es gibt keine gesicherte Empfehlung, die das Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms verhindert oder herbeiführt. Es können jedoch Maßnahmen ergriffen werden, um den Schweregrad eines entstandenen Hand-Fuß-Syndroms zu minimieren und die Symptomatik so gering wie möglich zu halten. Der genaue Entstehungsmechanismus des Hand-Fuß-Syndroms ist bislang nicht geklärt und daher kann eine Prognose, ob das Syndrom im Verlauf der Behandlung mit Xeloda® auftritt, nicht gegeben werden. Entwickelt der Patient jedoch während der Behandlung ein Hand-Fuß-Syndrom, so zeigt dies die Wirksamkeit der Therapie an. Die Metaanalyse von 14 zulassungsrelevanten Studien mit Xeloda® belegt diesen Vorteil.

Wichtig ist, dass der behandelnde Onkologe und die Pflegekräfte die Symptome eines Hand-Fuß-Syndroms rechtzeitig erkennen und Maßnahmen zur Linderung ergreifen. Der Patient muss über die Anzeichen eines Hand-Fuß-Syndroms aufgeklärt und im Umgang damit geschult werden. Der Wirksamkeitsvorteil wird durch die Dosisreduktion oder Behandlung der Nebenwirkung nicht beeinträchtigt.

## 2. Bei Symptomatik Grad 2: Dosisreduktion

Das Fortschreiten eines Hand-Fuß-Syndroms kann gestoppt werden, wenn bei Auftreten von Ödemen, beginnender Blasenbildung, Schuppung und Schmerzempfindlichkeit die Chemotherapie sofort unterbrochen wird. Mit Absetzen oder Dosisanpassung der Chemotherapie kann die Hautoberfläche abschilfern und dann ohne Narbenbildung reepithelisieren. Da das Hand-Fuß-Syndrom bei erneuter Chemotherapie mit der gleichen Substanz wieder auftreten kann, kann durch eine Reduktion der Dosis die Exazerbation begrenzt werden. Eine supportive Therapie mit hautpflegenden Cremes ist zu empfehlen.

## 3. Bei stärkeren Beschwerden Therapieunterbrechung bis Symptombesserung und Fortführen der Therapie mit reduzierter Dosis

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Dosisreduktion bei Auftreten des Hand-Fuß-Syndroms nicht zu einem Wirkverlust führt. Eine Metaanalyse hat gezeigt, dass Patienten mit einem Hand-Fuß-Syndrom nach entsprechender Dosisanpassung sogar besonders von Xeloda® profitieren (Fachinformation Xeloda®, Stand Juni 2011). Eine zusätzliche symptomatische Therapie (Tipps ab Seite 16) ist zu empfehlen.

# Tipps für Patienten zur Vermeidung und Linderung des Hand-Fuß-Syndroms

## Pflegetipps

- ✓ Tägliche Pflege von Händen und Füßen mit rückfettenden und harnstoffhaltigen Cremes
- ✓ Nächtliche Pflege mit Cremes und Überziehen von leichten Baumwollhandschuhen bzw. Socken
- ✓ Kühlende Hand- und Fußbäder und anschließendes Auftragen von fetthaltigen Cremes oder Vaseline auf die noch feuchte Haut
- ✓ Offene, lockere Schuhe (nicht zu eng)
- ✓ Schützende Handschuhe bei der Haus- und Gartenarbeit
- ✓ Vermeidung von starken Belastungen von Händen und Füßen



► **Empfehlung:**  
**offene, lockere Schuhe**

## Xeloda® Patientenservice

Für Ihre Xeloda® Patienten stellen wir Ihnen als Erstausrüstung eine Tasche mit Infomaterial zur Xeloda® Therapie und ein Cremeset mit je einer Hand- und Fußcreme zur Verfügung. Diese harnstoffhaltigen, rückfettenden Cremes sind speziell auf die Bedürfnisse der Haut von Xeloda® Patienten abgestimmt. Eine Gebrauchsanleitung für die Cremes befindet sich im Cremeset. Diese Sets können Sie als Nachschub für Ihre Patienten auch separat bestellen. Sie erhalten die Xeloda® Patiententaschen und die Cremesets über Roche Pharma AG.



► **Erstausrüstung  
für Ihre Patienten  
mit Infomaterial  
und Cremeset**

## Zusammenfassung

Das Hand-Fuß-Syndrom ist eine dermatologische Reaktion, die bei Patienten unter zytostatischer Therapie wie 5-FU, seinen Derivaten oder PEG-lip. Doxorubicin auftreten kann. Heutzutage weiß man, dass sich die Entstehung nicht mit einem bestimmten Zeitpunkt korrelieren lässt. In den Zulassungsstudien trat das Hand-Fuß-Syndrom bei über 50 % der Patienten erst nach dem 7. Therapiezyklus auf. Klassischerweise kommt der Patient mit Prickeln in Handflächen und Fußsohlen sowie einer Rötung der Handflächen, Fingerspitzen und Füße zum behandelnden Onkologen. Ohne Unterbrechung der Chemotherapie kann sich die klinische Situation rasch weiter verschlechtern. Handflächen und Fußsohlen schwellen an und eine starke, dunkle Rötung tritt auf. Anschließend kann es zu einer Blasenbildung mit Hautablösungen kommen. Ein Hand-Fuß-Syndrom Schweregrad 3 beeinträchtigt Patienten im Alltag und häufig ist ihre Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, dadurch stark eingeschränkt.

Allerdings lässt sich diese Ausprägung des Hand-Fuß-Syndroms durch eine frühe Therapiepause oder Dosismodifikation verhindern. Das Hand-Fuß-Syndrom ist nicht lebensbedrohlich, aber es führt zu Schmerzen und Unwohlsein. Es ist eine reversible, gut zu behandelnde Komplikation bei bestimmten Chemotherapien.

Wichtig ist, dass die behandelnden Ärzte und das onkologische Pflegepersonal den Patienten über das Hand-Fuß-Syndrom aufklären. So wird der Patient in die Lage versetzt, das Hand-Fuß-Syndrom selbst zu erkennen und sich bereits bei der Erstmanifestation an seinen behandelnden Arzt oder das onkologische Pflegepersonal zu wenden.

Wenn das Hand-Fuß-Syndrom frühzeitig diagnostiziert wird, kann die Chemotherapie unterbrochen und die Dosis modifiziert werden, so dass die dermatologischen Veränderungen sich nicht weiter verschlechtern und in höhere Schweregrade übergehen. Die sofortige Reaktion verhindert schwerwiegende dermatologische Veränderungen, und dies erlaubt dem Patienten, weiterhin die indizierte Chemotherapie in angepasster Form zu erhalten. So kann die sofortige Intervention beim Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms letztendlich auch zu einem verbesserten Therapieerfolg führen. Diese Aussage wird durch eine Metaanalyse, die Roche auf Anforderung der Zulassungsbehörde EMA durchführte, unterstützt.

Somit ist das frühe Erkennen und Behandeln des Hand-Fuß-Syndroms von größter Wichtigkeit, nicht nur für die Befindlichkeit des Patienten, sondern auch für den Erfolg der onkologischen Therapie mit Xeloda®.

## Folgende Informationen benötigt Ihr Patient

- ✓ Das Hand-Fuß-Syndrom ist nicht lebensbedrohlich
- ✓ Die Einnahme der Tabletten, Dosisreduktionen und Intervallpausen sollen in das Therapietagebuch eingetragen werden
- ✓ Bei ersten Anzeichen von Veränderungen an Händen oder Füßen soll sofort der Arzt oder das onkologische Pflegepersonal kontaktiert werden (Ansprechpartner mit Telefonnummer sollte Ihrem Patienten bekannt sein)
- ✓ Prophylaktische, regelmäßige Pflege von Händen und Füßen durch feuchtigkeitsspendende Salben
- ✓ Kühlung durch Hand- und Fußbäder
- ✓ Vermeidung von starker mechanischer Belastung: enges Schuhwerk, Sport, schwere körperliche Arbeit mit Händen
- ✓ Erforderliche Dosisreduktion oder Therapiepausen aufgrund von Nebenwirkungen beeinträchtigen den Therapieerfolg nicht. Der Patient kann die Therapie selbständig unterbrechen!

## Weiterführende Literatur zum Hand-Fuß-Syndrom

Abushullaih S, Saad ED, Munsell M, Hoff PM: Incidence and severity of hand-foot syndrome in colorectal cancer patients treated with capecitabine: a single-institution experience. *Cancer Invest, United States*; Vol 20, No 1, 2002:3-10.

Atkins JN: Fluorouracil and the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med.* 1985; 102:419.

Baack BR, Burgdorf WHC: Chemotherapy-induced acral erythema. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24:457-461.

Barth J: Uridin-Hand-Fuß-Salbe und Uridin-Haftpaste. *Antidota nach akzidenteller Hautkontamination mit Fluorouracil – ein Fallbericht. Krankenhauspharmazie.* 21. Jahrgang, Nr:12, 2000.

Bellmunt J, Navarro M, Hidalgo R, Solé LA: Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome associated with short-term continuous infusion (5 days) of 5-fluorouracil. *Tumori.* 1988;74:329-331.

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.

Burgdorf WHC, Gilmore WA, Ganick RG: Peculiar acral erythema secondary to high-dose chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Ann Intern Med.* 1982;97:61-62.

Chalermpchai T, Sriuranpong V: A randomized trial of two different doses of pyridoxine in the prevention of capecitabine-associated palmar-plantar erythrodysesthesia. *Abstractband 175, Abstr. 468 (2010).*

Cleveland MG, Ajaikumar BS, Reganti R: Cutaneous fibrosis induced by docetaxel: a case report. *Cancer.* 2000;88:1078-1081.

Comandone A, Bretti S, La Grotta G, et al.: Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome associated with 5-fluorouracil treatment. *Anticancer Res.* 1993;13:1781-1784.

Cordonnier C, Roujeau JC, Vernant JP, Matheron S, Ganem G: Cancer chemotherapy and acral erythema. *Ann Intern Med.* 1982;97:783.

Curran CF, Luce JK: Fluorouracil and palmar-plantar erythrodysesthesia. *Ann Intern Med.* 1989; 111:858.

Diasio RB: Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitor. *Oncology. (Huntingt)* 1993;13(suppl 3):17-21.

Diasio RB: Dihydropyrimidine dehydrogenase and resistance to 5-fluorouracil. *Prog Exp Tumor Res. (Basel)* 1999;36:115-123.

Diasio RB, Johnson MR: Dihydropyrimidine dehydrogenase: its role in 5-fluorouracil clinical toxicity and tumor resistance. *Clin Cancer Res.* 1999;5:2672-2673.

Doyle LA, Berg C, Bottino G, Chabner B: Erythema and desquamation after high-dose methotrexate. *Ann Intern Med.* 1983;98:611-612.

Fabian CJ, Molina R, Slavik M, Dahlberg S, Giri S, Stephens R: Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with continuous 5-fluorouracil infusion. *Invest New Drugs.* 1990;8:57-63.

Fishman M, Mrozek-Orlowski M, eds: Cancer Chemotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. 2nd ed. Pittsburgh, Pa: Oncology Nursing Press Inc; 1999:89-90.

Gordon KB, Tajuddin A, Guitart J, Kuzel TM, Eramo LR, VonRoenn J: Hand-foot syndrome associated with liposome-encapsulated doxorubicin therapy. *Cancer*. 1995;75:2169-2173.

Iurlo A, Fomier M, Caldiera S, Bertoni F, Foa P: Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome due to 5-fluorouracil therapy – an underestimated toxic event? *Acta Oncol*. 1997;36:653-654.

Kang YK, Lee SS, Yoon DH, Lee SY, Chun YJ, Kim MS, Ryu MH, Chang HM, Lee JL, Kim TW: Pyridoxine is not effective to prevent hand-foot syndrome associated with capecitabine therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 20;28(24):3824-3829. Epub 2010 Jul 12.

Kara IO, Sahin B, Erkiş M: Palmar-plantar erythrodysesthesia due to docetaxel-capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction. *Breast*. 2006 Jun;15(3):414-424. Epub 2005 Sep 26.

Kingsley EC: 5-Fluorouracil dermatitis prophylaxis with a nicotine patch. *Ann Intern Med*. 1994;120:813.

Koula Jenik H, Holzhauser P: Anwendungsbeobachtung zum präventiven Potenzial von Hanföl beim Capecitabin-induzierten Hand-Fuß-Syndrom. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie*, 1 80-84 (2010).

Lassere Y, Hoff P: Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine. *Eur J Oncol Nur*. 2004;8 Suppl:S31-S40.

Leo S, Tatulli C, Taveri R, Campanella GA, Carrieri G, Colucci G: Dermatological toxicity from chemotherapy containing 5-fluorouracil. *J Chemotherapy*. 1994;6:423-426.

Lin EH, Ayer G, Crane C, Morris J, Rodriguex Bigas M, Feig B, Delcos M, Daniel S, Janjan N, Curley S: Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor, ameliorated capecitabine (X) induced hand & foot syndrome (HFS) & enhanced survival in metastatic colorectal cancer (MCR). *Annals of Oncology*, 15 (Suppl. 3), iii88-iii89. Abstr. 330P (2004).

Lokich JJ, Moore C: Chemotherapy-associated palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med*. 1984;101: 798-799.

Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, Philips JA, Fryer JG: A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a mid-Atlantic oncology program study. *J Clin Oncol*. 1989;7:425-432.

Lopez AM, Wallace L, Dorr RT, Koff M, Hersh EM, Alberts DS: Topical DMSO treatment for pegylated liposomal doxorubicin-induced palmar-plantar erythrodysesthesia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999;44:303-306.

LoRusso P, Pazdur R, Redman BG, Kinzie J, Vaitkevicius V: Low-dose continuous infusion 5-fluorouracil and cisplatin: phase II evaluation in advanced colorectal carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 1989;12:486-490.

Matsuyama JR, Kwok KK: A variant of the chemotherapy-associated erythrodysesthesia syndrome related to high-dose cyclophosphamide. *DICP*. 1989;23:776-779.

Meta-analysis Group in Cancer: Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:301-308.

Mrozek-Orlowski ME, Frye DK, Sanborn HM: Capecitabine: nursing implications of a new oral chemotherapeutic agent. *Oncol Nurs Forum*. 1999;26:753-762.

Olver IN, Aisner J, Hament A, Buchanan L, Bishop JF, Kaplan RS: A prospective study of topical dimethyl sulfoxide for treating anthracycline extravasation. *J Clin Oncol*. 1988;6:1732-1735.

Pagliuca A, Kaczmarek R, Mufti GJ: Palmar-plantar erythema associated with combination chemotherapy. *Postgrad Med J*. 1990;66:242-243.

Ranson MR, Carmichael J, O'Byrne K, Stewart S, Smith D, Howell A: Treatment of advanced breast cancer with sterically stabilized liposomal doxorubicin: results of a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 1997;15:3185-3191.

Rios-Buceta L, Buezo GF, Peñas PF, Dauden E, Fernandez-Herrera J, Garcia-Diez A: Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome and other cutaneous side effects after treatment with Tegafur. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1997;77:80-81.

Saif MW, Elfiky A, Diasio R: Hand-foot syndrome variant in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient treated with capecitabine. *Clin Colorectal Cancer*. 2006 Sep;6(3):219-223.

Scheithauer W, Blum J: Coming to grips with hand-foot syndrome insights from clinical trials evaluating capecitabine. *Oncology* 2004;18:1161-1168, discussion 1173-1176, 1181-1184.

Silver FS, Espinoza LR, Hartmann RC: Acral erythema and hydroxyurea. *Ann Intern Med*. 1983;98:675.

Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM: Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:367-398.

Twelves C et al: Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *New Engl J Med* 2005;352:2696-2704.

Vail DM, Chun R, Thamm DH, Garrett LD, Cooley AJ, Obradovich JE: Efficacy of pyridoxine to ameliorate the cutaneous toxicity associated with doxorubicin containing pegylated (stealth) liposomes: a randomized double-blind clinical trial using a canine model. *Clin Cancer Res*. 1998;4:1567-1571.

Vakalis D, Ioannides D, Lazaridou E, Mattheou-Vakalis G, Teknetzis A: Acral erythema induced by chemotherapy with cisplatin. *Br J Dermatol*. 1998;139:750.

Vukelja SJ, Lombardo FA, James WD, Weiss RB: Pyridoxine for the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med*. 1989;111:688-689.

Vukelja SJ, Baker WJ, Burris HA III, Keeling JH, Von Hoff D: Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with taxotere. *J Nat Cancer Inst*. 1993;85:1432-1433.

Walker IR, Wilson WEC, Sauder DN, Bengner AM, Browman G: Cytarabine-induced palmar-plantar erythema. *Arch Dermatol*. 1985;121:1240-1241.

Wolf SL, Qin R, Menon SP, Rowland KM Jr, Thomas S, Delaune R, Christian D, Pajon ER Jr, Satele DV, Berenberg JL, Loprinzi CL: Placebo-controlled trial to determine the effectiveness of a urea/lactic acid-based topical keratolytic agent for prevention of capecitabine-induced hand-foot syndrome: North Central Cancer Treatment Group Study N05C5. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5182-5187. Epub 2010 Nov 8.

Yucel I, Guzin G: Topical henna for capecitabine induced hand-foot syndrome. *Invest New Drugs*. 2008 Apr;26(2):189-192. Epub 2007 Sep 21.



**Xeloda® 150 mg / 500 mg Filmtabletten.** Wirkstoff: Capecitabin. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 150 mg bzw. 500 mg Capecitabin; sonstige Bestandteile: wasserfreie Lactose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Talkum, Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat und Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Adjuvante Behandlung von Patienten nach Operation eines Kolonkarzinoms im Stadium III (Dukes Stadium C); Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms; Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinoms (als Monotherapie nach Anthrazyklin- und Taxanversagen; in der Kombinationstherapie mit Docetaxel nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthrazyklin enthalten haben); Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms mit einem Platin-haltigen Anwendungsschema. **Gegenanzeigen:** Schwerwiegende und unerwartete Reaktionen bei Vorbehandlung mit Fluoropyrimidinen, bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Capecitabin, Fluorouracil oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels, bekannter Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel (DPD), Schwangerschaft und Stillzeit, schwere Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie, schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion und Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), gleichzeitige Behandlung mit Sorivudin, Brivudin oder deren chemischen Verwandten. Wenn für eines der Arzneimittel der Kombinationstherapie Gegenanzeigen vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht angewendet werden. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Diarrhöe, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Stomatitis, Hand-Fuß-Syndrom, Ausschlag, trockene oder juckende Haut, Asthenie, Appetitverlust. *Häufig:* Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Hautausschlag, Alopezie, Müdigkeit, Fieber, Schwäche, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Taubheit oder Kribbeln, Änderungen im Geschmackempfinden, Schwindel, Schlaflosigkeit, Ödeme der Beine, Verstopfung, Dehydrierung, Fieberblasen, Entzündungen der Nase und des Rachens, Infektion des Brustkorbs, Depression, Augenerkrankungen, Thrombophlebitis, Kurzatmigkeit, Nasenbluten, Husten, laufende Nase, Darmblutungen, Sodbrennen, exzessive Blähungen, trockener Mund, Hautverfärbungen, Nagelstörungen, Gelenk-, Brust- oder Rückenschmerzen und Gewichtsverlust. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Hinweise der Fachinformation beachten.** Verschreibungspflichtig. Stand: April 2010. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Roche Pharma AG, 79630 Grenzach-Wyhlen.



Roche Pharma AG  
D-79630 Grenzach-Wyhlen

● ● ● ● ● [xeloda.de](http://xeloda.de)  
Benutzerkennung: roche Passwort: roche