

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

have reaction to penicillin upon investigation. A high percentage of patients (20%) experienced systemic reactions to provocation. This finding has resulted in new procedures for the investigation of allergy to penicillin in our clinic.

Reprints: *Jakob E. Borch*, Allergicentret, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, DK-5000 Odense C. E-mail: jakob.borch@allergi.sdu.dk.

Antaget den 8. maj 2003.
Odense Universitetshospital, Allergicentret, Dermatologisk Afdeling I.

Litteratur

1. Lenler-Petersen P, Hansen D, Andersen M et al. Lægemedellinducerede letale anafylaktiske shock i Danmark 1968-1990. *Ugeskr Læger* 1996;158:3316-8.
2. Baldo BA. Penicillins and cephalosporins as allergens – structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy* 1999;29:744-9.
3. Silviu-Dan F, McPhillips S, Warrington R J. The frequency of skin test reactions to side-chain penicillin determinants. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:694-701.
4. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Clinical approach to penicillin-allergic patients: a survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:329-33.
5. Knudsen BB. Penicillinallergi. *Ugeskr Læger* 1989;151:2416-8.
6. Andersen HE, Møllerup S, Nielsen B et al. Diagnostik af penicillinallergi. *Ugeskr Læger* 1989;151:2883-6.
7. Birkebæk NH, Voldsgaard P. Undersøgelse for penicillinallergi hos børn. *Ugeskr Læger* 1992;154:331-3.
8. Kerr JR. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract* 1994;48:5-7.
9. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is this patient allergic to penicillin? *JAMA* 2001;285:2498-505.
10. Romano A, Quarantino D, DiFonso M et al. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1186-90.
11. Hari Y, Frutig-Schnyder K, Hurni M et al. T cell involvement in cutaneous drug eruptions. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1398-408.
12. Walker T, Jung EG, Bayerl C. Penicillinallergie als ein diagnostische Problem. *Hautarzt* 2000;51:838-45.
13. EAACI. Position paper: allergen standardization and skin tests. København: Munksgaard, 1993.
14. Macy E, Richter PK, Falkoff R et al. Skin testing with penicilloate and penicilloate prepared by an improved method: amoxicillin oral challenge in patients with negative skin test responses to penicillin reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:586-91.
15. Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998;132:137-43.
16. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test-positive patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:195-9.
17. Sanz ML, Garcia BE, Prieto I et al. Specific IgE determination in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996;6:89-93.
18. Haddi E, Charpin D, Tafforeau M et al. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy* 1990;45:236-9.
19. Torres MJ, Mayorga C, Pamies R et al. Immunologic response to different determinants of benzylpenicillin, amoxicillin, and ampicillin. *Allergy* 1999;54:936-43.
20. Torres MJ, Romano A, Mayorga C et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850-6.
21. Macy E. Elective penicillin skin testing and amoxicillin challenge: effect on outpatient antibiotic use, cost, and clinical outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:281-5.

Plantar-palmar erytrodysæstesi

En ny og relativt hyppigt forekommende bivirkning ved antineoplastisk behandling

Signe Risum & Seppo W. Langer

Med udviklingen af nye kemoterapeutika og antineoplastiske behandlingsregimener fremkommer der også nye bivirkningsprofiler, som kan have betydning for såvel tolerabilitet som intensitet af den fortsatte antineoplastiske behandling. Her beskrives to karakteristiske sygehistorier, hvor plantar-palmar erytrodysæstesi (PPE) optræder som en dosisrelateret og -limiterende bivirkning ved behandling med capecitabin, der er en antimetabolit indregistreret til peroral anvendelse ved metastatisk kolorektal cancer.

Sygehistorier

I. Patienten var en 58-årig kvinde med dissemineret coloncancer i behandling med capecitabin 2.500 mg/m²/dag givet som serier med to ugers behandling efterfulgt af en uges pause. Efter den anden serie fik patienten PPE grad 2 og diaré. Den tredje serie capecitabin blev udsat i to uger pga. bivirkningerne, hvorved PPE aftog. Der blev foretaget dosisreduktion

af capecitabin til 70% i den tredje serie, og PPE aftog. Efter den sjette serie fik patienten på ny PPE grad 3. Efter en uges behandlingspause heledede PPE op. Fra den syvende til den niende serie sås igen PPE grad 2 og 3 trods 70% dosering. Behandlingen ophørte efter den niende serie pga. utilstrækkeligt respons på grundlidelsen.

II. Patienten var en 52-årig mand med dissemineret coloncancer i peroral behandling med capecitabin 2.500 mg/m²/dag givet som serier med to ugers behandling efterfulgt af en uges pause. Efter den tredje serie opstod der PPE grad 2. Den fjerde serie blev udsat en uge, og PPE aftog. Der blev givet fuld dosis capecitabin i den fjerde og den femte serie. Efter den femte serie opstod der PPE grad 3 (Fig. 1), som langsomt heledede op under tre ugers behandlingspause. Capecitabindosis blev reduceret til 75% i den sjette serie, som fulgtes af PPE grad 1. Fra den syvende til den tolvte serie blev capecitabin på ny givet i



Fig. 1. Plantar-palmar erythrodysestesi grad 3 (patient nummer to).

100% dosering, og patienten havde i hele dette forløb PPE grad 1. Efter den tolvte serie forværredes PPE til grad 3. Patienten ophørte herefter med behandlingen pga. progression i grundlidelsen.

Diskussion

PPE (hånd-fod-syndrom) er en kutan bivirkning, som ses med stigende hyppighed. Dette beror på en tiltagende hyppig anvendelse af nye antineoplastiske stoffer, hvor incidensen af denne toksicitet er høj. Til disse stoffer hører bl.a. capecitabin og liposomal formulering af doxorubicin, der især anvendes ved behandling af kolorektal cancer, ovariecancer og Kaposis sarkom. Behandling med 5-fluorouracil (5-FU) har PPE som en kendt bivirkning, specielt ved kontinuerlig infusion [1].

Klinisk viser PPE sig ved dysæstesi i håndflader og fodsåler og udvikler sig over dage til smerter. PPE kan inddeles i tre bivirkningsgrader i henhold til Common Toxicity Criteria [2]. Objektivt ses først rødme og ødem af fodsåler og håndflader (grad 1). Dernæst følger fissurering og ulceration af huden (grad 2) og endelig følger påvirkning af håndens motorik og gangfunktionen (grad 3) [1].

Histologisk kendetegnes PPE grad 3 ved hyperkeratose, perivaskulær mononukleær inflammation, dermatalt ødem og degeneration af hudens basalcellelag [1].

Hyppigheden af PPE under behandling med 5-FU, capecitabin eller liposomalt doxorubicin varierer mellem 6% og 64%, afhængigt af, hvilket stof og kemoterapiregimen der anvendes [3-5]. Forekomsten af PPE er dosisrelateret. Således kan både store enkelt-doser og kumulative doser disponere til udvikling af PPE. Ved kontinuerlig infusion af 5-FU 200 mg/m²/dag optrådte PPE grad 3 efter to måneders behandling hos 50% af patienterne [4]. Liposomalt doxorubicin i doser på 45 mg/m² hver tredje uge førte i en anden undersøgelse til PPE grad 3 hos 12% af patienterne [3]. I to forskellige undersøgelser blev capecitabin givet i serier på tre uger med 2.510 mg/m²/dag i to uger efterfulgt af en uges pause. PPE forekom her hos henholdsvis 16% og 22% af patienterne [5, 6]. PPE har i klinisk kontrollerede undersøgelser vist sig at kunne svinde ved dosisreduktion, pausering eller seponering af den antineoplastiske behandling og kan således resultere i suboptimal behandling af patientens kræftsygdom. Behandling af PPE med peroralt pyridoxin (B₆-vitamin) eller lokalt appliceret dimethylsulfoxid (DMSO) er fortsat eksperimentel.

Summary

Signe Risum & Seppo W. Langer:

Plantar-palmar erythrodysesthesia. A new and relatively frequent side-effect in antineoplastic treatment.

Ugeskr Læger 2002;165:3161-2.

Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE, hand-foot syndrome) is a relatively frequent cutaneous toxicity related to antineoplastic treatment with e.g. fluorouracil, capecitabine, and liposomal doxorubicin. It usually presents as paresthesia and painful erythema of the palms and soles and may lead to ulceration of the skin. The symptoms are dose-dependent, and the condition may be dose-limiting. Two cases of chemotherapy-associated PPE are presented.

Reprints: Signe Risum, Onkologisk Klinik, Finsencentret 5073, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.

Antaget den 13. maj 2003.

H:S Rigshospitalet, Finsencentret 5073, Onkologisk Klinik.

Litteratur

- Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia (hand-foot) syndrome. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:225-34.
- Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria, Version 2.0. DCTD, NCI, NIH, DHHS. April 1999. http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf april 2003.
- Shields AF, Lange LM, Zalupski MM. Phase 2 study of liposomal doxorubicin in patients with advanced colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:96-8.
- Fabian CJ, Molina R, Slavik M et al. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with continuous 5-fluorouracil infusion. *Invest New Drugs* 1990;8:57-63.
- Blum JL, Dieras V, Mucci L et al. Multicenter, phase 2 study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 2001;92:1759-68.
- Di Costanzo F, Sdrobolini A, Gasperoni S. Capecitabine, a new oral fluoropyrimidine for the treatment of colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;35:101-8.