

# 阿帕他胺致中毒性表皮坏死松解症1例

洪雅娜, 张云琛, 陈秀芬

联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院药剂科(福建漳州 363000)

**【摘要】** 1例70岁男性患者,因前列腺癌先后予比卡鲁胺、阿比特龙联合戈舍瑞林内分泌治疗以及多西他赛新辅助治疗,定期复查相关指标,提示疾病进展。2022年7月20日开始服用阿帕他胺 240 mg, po, qd,连续用药30 d后,出现全身紫红色斑疹,多处糜烂及水疱皮疹,逐渐进展至大面积表皮剥脱。考虑阿帕他胺相关中毒性表皮坏死松解症,予停药、抗过敏、抗感染及免疫球蛋白冲击治疗,4周左右皮疹逐渐好转。该病例提示临床使用阿帕他胺时需警惕相关中毒性表皮坏死松解症的可能,同时做好患者用药教育,一旦出现可疑不良反应,应立即停药并及时处置。

**【关键词】** 阿帕他胺;中毒性表皮坏死松解症;药品不良反应

## A case of toxic epidermal necrolysis associated with apalutamide administration

Ya-Na HONG, Yun-Chen ZHANG, Xiu-Fen CHEN

*Department of Pharmacy, The 909th Hospital of Joint Logistic Support Force, Dongnan Hospital of Xiamen University, Zhangzhou 363000, Fujian Province, China*

*Corresponding author: Xiu-Fen CHEN, Email:cxfen1989@163.com*

**【Abstract】** A 70 year old male patient had successively received bicalutamide, abiraterone combined with goserelin endocrine therapy and docetaxel neoadjuvant therapy for prostate cancer. The relevant indicators were regular reviewed, suggesting disease progression. On July 20, 2022, he began to take apatamide 240 mg orally once a day. After 30 days, the patient developed purple-red rashes, multiple erosions and blister rashes, and gradually progressed to large-area epidermal exfoliation. Considering apalutamide-related toxic epidermal necrolysis, he was given drug withdrawal, anti-allergy, anti-infection and immunoglobulin shock treatment. The rash gradually improved around 4 weeks. This case suggests that the clinical use of apatamide should be alert to the possibility of related toxic epidermal necrolysis, and the patient's medication education should be done at the same time. Once a suspicious adverse reaction occurs, the drug should be stopped immediately and disposed in time.

**【Keywords】** Apalutamide; Toxic epidermal necrolysis; Adverse drug reaction

阿帕他胺为新一代选择性非甾体雄性激素受体拮抗剂,2018年在美国被批准上市,用于治疗非转移性去势抵抗性前列腺癌<sup>[1]</sup>。随着国内使用人群日益增多,一项基于我国西北地区临床数据

的关于阿帕他胺治疗前列腺癌真实世界研究<sup>[2]</sup>显示,绝大多数患者能够取得生存获益,且耐受性较好,在2020年4月—2021年10月期间观察到的37例患者中暂无严重不良反应发生。根据药

品说明书及相关专家指导意见<sup>[3]</sup>,阿帕他胺不良反应多为疲乏、关节痛、皮疹、食欲下降、跌倒、体重降低、高血压、潮热、腹泻和骨折等;其中皮疹以斑丘疹、荨麻疹、轻型多形红斑最为常见,少数情况下出现严重皮肤不良反应,中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)仅国外有少量报道<sup>[4]</sup>。本文报道1例阿帕他胺致TEN,旨在提醒临床重视阿帕他胺相关TEN,确保患者用药安全。本研究经联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院伦理委员会审核通过,并取得患者知情同意。

## 1 病例资料

患者,男,70岁,体重72.5 kg;既往无特殊病史,有吸烟史,无饮酒史,无食物、药物过敏史。因“前列腺癌2年余,全身皮疹伴瘙痒,部分水疱样改变,破溃流液1周”于2022年8月27日入院。

2020年5月10日,患者因进行性排尿困难入住我院泌尿外科。入院后查前列腺肿瘤标志物:总前列腺特异抗原(total prostate specific antigen, PSA-T)108.657 ng·mL<sup>-1</sup>,结合相关检验、检查结果,临床诊断为前列腺癌并全身多发转移。5月19日予比卡鲁胺片50 mg, po, qd,联合醋酸戈舍瑞林缓释植入剂3.6 mg, ih, 每28 d 1次,进行药物去势治疗。2021年4月14日复查相关指标,考虑去势抵抗,停比卡鲁胺片,改为醋酸阿比特龙片1 g, po, qd,联合醋酸戈舍瑞林缓释植入剂治疗,治疗期间定期复查PSA-T,提示效果不佳。考虑阿比特龙耐药,2022年4月14日加用多西他赛注射液140 mg, ivd, 每3周1个疗程,醋酸泼尼松片5 mg, po, bid,化疗期间无明显不良反应。7月20日,完成5周期化疗后,复查PSA-T,提示疾病进展,停阿比特龙片、醋酸泼尼松片,开始予阿帕他胺片(Janssen-Cilag International NV,规格:60 mg,批号:21NG6294)240 mg, po, qd,联合醋酸戈舍瑞林缓释植入剂、多西他赛注射液治疗。8月5日—10日,患者如期返院行第6周期化疗,化疗过程顺利,未诉特殊不适。

8月19日,患者开始出现眼部刺痛、畏光,口周发麻。8月21日,患者躯干、头颈部多发散在红色斑疹,红斑逐渐融合成片,颜色变深,蔓延至双下肢,眼角、口周皮肤破溃渗液,全身皮

肤有烧灼感,肩背部水疱样改变。自行停用阿帕他胺片。8月24日,患者就诊当地诊所,予氯雷他定片10 mg, po, qd,甲硝唑片0.4 g, po, tid,注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠3 g, ivd, bid, 2 d后烧灼感稍有缓解。8月27日,因皮疹无明显好转,手足刺痛明显,无法下地行走,就诊于联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院,拟“药物性皮炎”收住入院。

入院体检:T 36.3℃, P 78次/min, R 20次/min, BP 137/76 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);神志清楚,急性面容,全身紫红色斑疹,眼周、口唇、阴部以及肛周等处糜烂渗液,局部有血痂,肩背部、双下肢散在水疱样皮疹,最大直径约为10 cm。全身浅表淋巴结未触及肿大及压痛,心肺听诊无明显异常。实验室检查:WBC 16.81×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>, N 13.43×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>, M 1.13×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>, E 0.79×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>, B 0.13×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>, RBC 3.85×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>, Hb 105 g·L<sup>-1</sup>, Plt 522×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>, C-反应蛋白148.72 mg·L<sup>-1</sup>,白蛋白28.3 g·L<sup>-1</sup>,肝、肾功能未见异常,肺炎支原体抗体、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒抗体检测均阴性。

8月27日,予甲泼尼龙琥珀酸钠80 mg, ivd, qd,氯雷他定片10 mg, po, qd,依巴斯汀片10 mg, po, qn,复方甘草酸苷片150 mg, po, tid抗炎抗过敏;康复新溶液15 mL,漱口, tid,红霉素软膏涂皮肤破溃处等治疗。8月29日,患者出现发热,最高体温38.8℃,皮损面积和水疱范围逐渐扩大,水疱破溃后呈剥脱样改变,伤口分泌物培养、血培养阴性。8月30日,皮肤科会诊,查体示尼氏征阳性,考虑TEN。建议加强创面护理,必要时予免疫球蛋白冲击治疗。8月31日,患者反复发热,最高体温波动于38.7~39.9℃,实验室检查:WBC 23.43×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>, N 12.35×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>, E 6.77×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>, RBC 3.60×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>, Hb 100 g·L<sup>-1</sup>, Plt 585×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>, C-反应蛋白99.94 mg·L<sup>-1</sup>,白蛋白23.6 g·L<sup>-1</sup>,余指标未见明显异常。加用注射用哌拉西林钠舒巴坦钠2.5 g, ivd, q8h抗感染治疗;人血白蛋白注射液20 g, ivd, qd,乳酸钠林格注射液500 mL, ivd, qd补液;外用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子凝胶涂破损皮肤。9月5日,患者全身多处表皮坏死松

懈，部分破溃渗液，局部少量脓性分泌物，加用静注人免疫球蛋白（PH4）12 g，ivd，qd（连续使用4 d）。9月8日，伤口分泌物培养、单管血培养：耐甲氧西林溶血性葡萄球菌，停用哌拉西林钠舒巴坦钠，改为利奈唑胺葡萄糖注射液0.6 g，ivd，q12h，甲泼尼龙减量至40 mg，ivd，qd。9月12日，患者未发热，部分创面色素沉着，渗液减少。9月17日，患者创面愈合明显，局部皮肤脱屑，继续抗感染、抗过敏及加强创面护理等处理。9月26日，患者皮疹基本消退，创面干燥，无渗液，实验室检查：WBC  $5.45 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N  $1.42 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，E  $2.29 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，C-反应蛋白  $21.67 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。停用利奈唑胺。9月29日患者全身皮疹消退，皮肤色素沉着，局部肉芽新鲜，皮岛形成，余情况尚可，办理出院。

出院后继续予以醋酸戈舍瑞林缓释植入剂3.6 mg，ih，每28 d 1次，联合醋酸泼尼松片5 mg，po，bid，醋酸阿比特龙片1 g，po，qd，未再出现TEN。

## 2 讨论

本例患者在连续使用阿帕他胺片30 d后眼部、口周开始出现症状，随后全身紫红色斑疹，多处糜烂及水疱皮疹，逐渐进展至大面积表皮剥脱，考虑为药物相关性TEN，经停药、抗过敏、抗感染以及免疫球蛋白冲击治疗后皮疹逐渐好转。

TEN是危及生命的重型药疹之一，以皮肤黏膜损伤为主，伴有表皮广泛坏死剥脱。日本药品和医疗器械管理局基于上市后监测数据，于2020年发布阿帕他胺相关TEN的风险警示<sup>[5]</sup>。郭志坚等<sup>[6]</sup>基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库，对阿帕他胺上市后不良反应信号进行挖掘，提示阿帕他胺与TEN存在较强的相关性。本文采用TEN药物关联性评价方法（algorithm of drug causality for epidermal necrolysis, ALDEN）<sup>[7]</sup>，对本例患者使用的3种可疑药物进行关联性评价，结果见表1。提示患者出现的TEN与阿帕他胺很可能相关，极不可能与多西他赛、醋酸戈舍瑞林相关。

表1 3种可疑药物的ALDEN标准评分  
Table 1. ALDEN scores for three suspected drugs

项目	评分细则	评分标准	药品名称		
			阿帕他胺	多西他赛	醋酸戈舍瑞林
①从摄入药物到反应开始的时间	5~28 d	极可能+3			
	29~56 d	很可能+2	2		
	1~4 d	可能+1			
	>56 d	不太可能-1		-1	-1
	药物摄入晚于反应开始 (若之前对同一药物有过反应，则1~4 d对应极可能+3，5~56 d为可能+1)	排除-3			
②发生反应时，药物存在的情况	尚未停药或停药时间小于5个半衰期	一定存在0	0		0
	停药时间已超过5个半衰期，但存在药物相互作用或肝肾功能改变	怀疑-1			
	停药时间已超过5个半衰期，且不存在药物相互作用或肝肾功能改变	排除-3		-3	
③激发试验	使用相同药物后出现SJS/TEN	阳性+4			
	使用类似药物后出现SJS/TEN，或相同药物后出现其他反应	阳性+2			
	使用类似药物后出现其他反应	怀疑阳性+1			
	以前没有接触过该药 接触此药后无任何反应	不确定0 阴性-2	0	0	-2
④停止用药	停药	中性0	0	0	
	持续用药无危害	阴性-2			-2



续表1

项目	评分细则	评分标准	药品名称		
			阿帕他胺	多西他赛	醋酸戈舍瑞林
⑤潜在相关性	先前研究中被定为高风险	强相关+3	3		
	先前研究中被定为风险较低	有关+2		2	
	研究建议需要用药监测	怀疑相关+1			
	其他药物（包括新发布的药物）	不确定0			
	先前研究中没有证据表明两者相关	不可疑-1			-1
⑥其他原因	将药物的分数由高到低进行排名，如果至少有一个药物评分>3，则所有其他评分较低的药物都会因为“其他原因的可能性”而从其评分中减去1分	可能-1	0	-1	-1
总分/可能性评价	<0分：极不可能，0~1分：不太可能，2~3分：有可能，4~5分：很可能，≥6分：非常可能	-12~10	5	-3	-7
			很可能	极不可能	极不可能

注：SJS：Stevens-Johnson综合征；TEN：中毒性表皮坏死脱落症

目前主流观点认为 TEN 是由药物特异性 T 淋巴细胞介导，常见药物包括抗惊厥药、抗抑郁药、磺胺类药、抗菌药物、非甾体类解热镇痛抗炎药、抗癫痫药、抗痛风药、抗结核药及近年来广泛应用的靶向药物和免疫检查点抑制剂<sup>[8-11]</sup>。一项基于小鼠药物过敏模型的研究<sup>[12]</sup>显示，阿帕他胺中的 2- 氨基吡啶部分可能与蛋白质中的半胱氨酸反应形成半抗原，诱导 T 细胞增殖，激活免疫系统而引起超敏反应，这可能是阿帕他胺导致 TEN 在内的各类皮疹的免疫学基础，提示临床使用该药时需特别关注超敏反应相关不良反应。

除了药物影响，基因多态性、恶性肿瘤、感染以及自身免疫性疾病都是 TEN 潜在的危险因素<sup>[13]</sup>，不同种族之间的基因多态性导致机体对药物的反应（包括有效性和安全性等）显示出明显的差异性。在 SPARTAN 和 TITAN 试验中，阿帕他胺皮疹发生率分别为 23.8%<sup>[14]</sup> 和 27.1%<sup>[15]</sup>。Pan 等<sup>[16]</sup>对 303 名接受阿帕他胺治疗前列腺癌的患者进行回顾分析结果显示：阿帕他胺相关皮疹的发生率与上述两试验的数据相近，3 级皮肤不良事件的发生率约为 2.6%，无 Stevens-Johnson 综合征、TEN 和 4 级皮肤不良事件的报告；值得注意的是，此项分析中高加索人占 81.2%（246/303）。日本学者针对 SPARTAN、TITAN 以及一项 I 期临床研究中的患者进行综合分析显示：51.5% 的日本患者出现皮疹，3 级皮肤不良事件的发生率约为 14.7%<sup>[17]</sup>。上述相关研究提示，阿帕他胺相关皮疹在不同种族间的发生率及严重程度存在显著差异，亚裔人群风险可能更高。本例患者诊断“前

列腺癌”，2 年内疾病进展缓慢，暂不考虑恶性肿瘤的影响；用药前及用药期间无感染征兆，无自身免疫性疾病，因此考虑 TEN 的发生与患者基因多态性的关联性较大。

目前认为 TEN 的机体遗传因素主要与人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）的多态性相关<sup>[8]</sup>。别嘌醇、奥卡西平等药物所致严重皮肤不良反应与 HLA 基因多态性之间的关联性已得到证实<sup>[18-19]</sup>，而阿帕他胺上市时间较短，现有研究尚未证实其诱发的 TEN 与 HLA 基因多态性存在关联性。本例患者用药前后均未行相关基因检测，暂时无法明确此次不良反应与患者基因型的具体关系。

TEN 发病率低，死亡率高，亚洲人群的风险可能更高<sup>[20]</sup>，快速识别致敏药物、及时停药、对症处理可显著降低死亡风险。本例患者愈后良好与早期识别、及时停药、对症处理密切相关。2022 年，国家医疗保障局将阿帕他胺列入医保双通道支付药品，使得国内越来越多的患者选择该药。国内尚未查到阿帕他胺致 TEN 的报道，提示临床使用阿帕他胺时需警惕此类不良反应的发生，对患者做好充分的用药教育，加强自我监测，一旦出现 TEN 前驱症状，如发热、眼部刺痛、咽喉疼痛等或皮肤症状，应立即联系医生、药师，及时处置，降低用药风险。

参考文献

1 Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal therapy for prostate cancer[J]. *Endocr Rev*, 2021, 42(3): 354-373. DOI: 10.1210/endo/bnab002.

- 2 姜婧琦, 贺大林, 李磊, 等. 阿帕他胺治疗中国前列腺癌患者真实世界的临床观察 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2022, 27(10): 851–855. [Jiang JQ, He DL, Li L, et al. Real-world clinical observation of apatamide in the treatment of Chinese prostate cancer patients[J]. Journal of Modern Urology, 2022, 27(10): 851–855.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2022.10.011.
- 3 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 阿帕他胺皮肤不良事件处理专家指导意见 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2022, 36(1): 1–5. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202108176.
- 4 刘芳, 成华, 陈静, 等. 阿帕他胺相关严重皮肤不良反应病例分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(6): 756–760. [Liu F, Cheng H, Chen J, et al. Case analysis on apalutamide-associated severe cutaneous adverse reactions[J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2023, 23(6): 756–760.] DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.06.026.
- 5 日本警示阿帕他胺片的中毒性表皮坏死松解症风险 [J]. 中国医药导刊, 2020, 22(11): 815.
- 6 郭志坚, 郭晓晶, 许金芳, 等. 基于美国不良事件报告系统数据库的阿帕他胺不良事件分析研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(11): 744–749. [Guo ZJ, Guo XJ, Xu JF, et al. Analysis of apatamide adverse events based on database of American adverse event reporting system[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2021, 30(11): 744–749.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.11.006.
- 7 张颖佩, 郑香宜, 吴建华. 采用 ALDEN 标准判别 1 例中毒性表皮坏死松解症病例的致敏药物与分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(9): 626–630. [Zhang YP, Zheng XY, Wu JH. Identification of sensitizing drugs in a case of toxic epidermal necrolysis by ALDEN standard[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2021, 30(9): 626–630.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.09.010.
- 8 中华医学会皮肤性病学分会药物不良反应研究中心. Stevens-Johnson 综合征 / 中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识 [J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(5): 376–381. DOI: 10.35541/cjd.20201177.
- 9 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会皮肤性病学分会, 等. 药疹基层诊疗指南 (2022 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2022, 21(9): 804–813. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20220215-00101
- 10 刘秀坤, 马雷, 陈雷, 等. 奥希替尼致罕见的中毒性表皮坏死松解症 1 例 [J]. 实用药物与临床, 2022, 25(10): 958–960. [Liu XK, Ma L, Chen L, et al. A rare case of toxic epidermal necrolysis induced by osimertinib[J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2022, 25(10): 958–960.] DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202210021.
- 11 李腊梅, 张思平. PD-1 抑制剂致中毒性表皮坏死松解症 2 例并文献复习 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2022, 36(7): 815–818. [Li LM, Zhang SP. Toxic epidermal necrolysis induced by anti-PD-1 monoclonal antibody: two cases report and literature review[J]. Chinese Journal of Dermatovenereology, 2022, 36(7): 815–818.] DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202109096.
- 12 Ji C, Guha M, Zhu X, et al. Enzalutamide and apalutamide: in vitro chemical reactivity studies and activity in a mouse drug allergy model [J]. Chem Res Toxicol, 2020, 33(1): 211–222. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.9b00247.
- 13 Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis in adults 2016 [J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2016, 69(6): e119–e153. DOI: 10.1016/j.bjps.2016.01.034.
- 14 Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 378(15): 1408–1418. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546.
- 15 Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 381(1): 13–24. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30620-5.
- 16 Pan A, Reingold RE, Zhao JL, et al. Dermatological adverse events in prostate cancer patients treated with the androgen receptor inhibitor apalutamide [J]. J Urol, 2022, 207(5): 1010–1019. DOI: 10.1097/JU.0000000000002425.
- 17 Uemura H, Koroki Y, Iwaki Y, et al. Skin rash following administration of apalutamide in Japanese patients with advanced prostate cancer: an integrated analysis of the phase 3 SPARTAN and TITAN studies and a phase 1 open-label study [J]. BMC Urol, 2020, 20(1): 139. DOI: 10.1186/s12894-020-00689-0.
- 18 杨青, 童德银, 金鑫, 等. 别嘌醇致严重皮肤不良反应与 HLA-B\*58:01 等位基因相关性的研究进展 [J]. 药物不良反应杂志, 2018, 20(1): 43–47. [Yang Q,

- Tong DY, Jin X, et al. Progress in research on correlation between allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA-B\*58:01 allele[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2018, 20(1): 43-47.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2018.01.009.
- 19 范晴晴, 谢菡, 颜天华, 等. 奥卡西平皮肤不良反应与人类白细胞抗原基因相关性的研究进展 [J]. *药物不良反应杂志*, 2018, 20(2): 135-139. [Fan QQ, Xie H, Yan TH, et al. Progress on relation between human leukocyte antigen gene and oxcarbazepine induced cutaneous adverse drug reactions[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2018, 20(2): 135-139.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2018.02.010.
- 20 Chang WC, Abe R, Anderson P, et al. SJS/TEN 2019: from science to translation[J]. *J Dermatol Sci*, 2020, 98 (1): 2-12. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2020.02.003.

收稿日期: 2023 年 05 月 16 日 修回日期: 2023 年 07 月 06 日  
本文编辑: 洗静怡 钟巧妮