

肿瘤患者化疗期间被犬咬伤的药学监护

郑小卫, 张轶雯, 孙娇, 陈凌亚, 黄萍(浙江省肿瘤医院, 杭州 310022)

摘要: 目的 探讨 1 例化疗期间被犬咬伤患者的药学监护, 为该类病例的临床处理提供参考。方法 介绍临床药师参与 1 例化疗期间被犬咬伤患者的治疗过程。结果 临床药师及时为临床治疗矛盾提供可行的解决策略。结论 临床药师可以协助临床医师处理药物治疗中的用药矛盾, 使给药方案更加安全合理。

关键词: 化疗; 肿瘤; 犬咬伤; 狂犬病

中图分类号: R979.5 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2017)10-1467-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.10.023

引用本文: 郑小卫, 张轶雯, 孙娇, 等. 肿瘤患者化疗期间被犬咬伤的药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(10): 1467-1469.

Pharmaceutical Care of Cancer Patient Who was Bitten by Dog During Chemotherapy

ZHENG Xiaowei, ZHANG Yiwen, SUN Jiao, CHEN Lingya, HUANG Ping(*Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To discuss the clinical management of patient who was bitten by dog during chemotherapy, and provide suggestions for similar clinical cases. **METHODS** The process of clinical pharmacist participating in treatment process was introduced. **RESULTS** Feasible solution was provided to therapeutic contradiction in time by clinical pharmacist. **CONCLUSION** Clinical pharmacist can assist clinicians in dealing with medication contradiction and make treatment more safe.

KEY WORDS: chemotherapy; cancer; bitten by dog; rabies

狂犬疫苗接种期间应尽量避免使用免疫抑制剂, 但肿瘤化疗有固定的周期, 肿瘤化疗期间犬咬伤患者应如何处置目前未见指南对其做出明确的推荐。本案例通过 1 例化疗期间被犬咬伤案例分享, 为临床对该类患者的处理提供参考。

1 病例资料

患者女性, 47 岁, 体质量 57 kg, 身高 155 cm, 2015 年 10 月 12 日因“发现左乳肿块 8 月余”在浙江省肿瘤医院就诊, 诊断: 左乳浸润性癌。免疫组化单克隆抗体及癌基因检测: CerbB-2(++), ER(++), 60%), PR(++~+++), 50%), Ki-67(+), 70%)。分子检测结果: FISH-HER2 阳性。左腋窝肿块针吸: 淋巴结转移性低分化癌伴坏死。患者自愿入组国内多中心、随机、开放的 II 期临床研究, 入组曲妥珠单抗联合紫杉醇加卡铂组, 接受单周方案 4 周期新辅助化疗。化疗后腹腔镜下行左乳癌改良根治术。术后分期 cT3N2M0 IIIA 期, 根据术后病理报告结合病史及化疗前穿刺病理报告, 医师推荐化疗方案 EC*4-T*4, 患者因经济因素拒绝继

续使用曲妥珠单抗。术后予 EC 方案化疗, 过程顺利, 化疗后出现白细胞减少症, 予 G-CSF 升白细胞治疗后好转。现患者无明显不适主诉, 复查血常规、生化、心电图无殊。2015 年 11 月 9 日为第 4 次 EC 化疗来院, 门诊拟“左乳癌术后”收住入院。患者上疗程化疗结束后第 3 天(2015 年 11 月 7 日)被犬咬伤, 目前已完成前 2 次狂犬疫苗接种。

2 临床药师参与药物治疗过程

该患者主要存在以下治疗矛盾: 根据肿瘤治疗规范, 患者应按期接受化疗, 而狂犬疫苗接种期间应尽量避免使用免疫抑制剂, 如何处理该治疗矛盾是药师关注的重点。

从狂犬疫苗接种角度考虑, 狂犬病是一种由 RNA 病毒引起的人兽共患病, 一旦发生, 死亡率几乎为 100%。暴露后处置是预防狂犬病的唯一有效手段。因此, 按规范接种狂犬疫苗非常重要。化疗药物对疫苗的影响主要是通过抑制免疫力, 使机体不能有效产生足够的抗体, 从而引起接种失败。所以, 如果情况许可, 疫苗接种期间应避

作者简介: 郑小卫, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0571)88122438

E-mail: tgg3333@163.com

免使用化疗药物。

该患者整个疫苗接种均在化疗期间，延迟化疗并不能完全纠正患者的免疫状态，且本次化疗为该患者最后一疗程的术后化疗，推迟可能会增加肿瘤复发风险。综合考虑患者的病情，药师建议该患者按时化疗，按时接种狂犬疫苗。对可能存在的接种失败问题，可通过接种后 1~4 周检测血清中狂犬病毒抗体滴度来判断，如接种失败(血清狂犬病毒抗体滴度 $<0.5 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$)，可进行强化接种。

3 结果

推荐患者在疫苗接种后 14 d 至杭州市疾控中心做抗体滴度检测，患者因交通问题未来杭州，在推荐时间至当地疾控中心做抗体检测，但当地疾控中心(永康市疾病预防控制中心)没有开展这一项目，并且告知这一检测的准确度不高，所以患者没有进行抗体检测。2017 年 5 月患者因肿瘤转移去世，去世前无狂犬病发病症状。

4 讨论

4.1 普通人群狂犬病暴露预防处置

《中国狂犬病暴露预防处置操作指南》按照暴露性质和严重程度，将狂犬病暴露分为三级：I 级暴露、II 级暴露、III 级暴露。I 级暴露不需处置，II 级暴露应立即处理伤口并接种狂犬病疫苗。III 级暴露立即处理伤口并注射狂犬病被动免疫制剂，随后接种狂犬病疫苗^[1]。

暴露后的疫苗接种推荐方法主要有 2 种，一种为肌内注射，一种为皮内注射。肌内注射主要包括 3 种接种方案^[2]：①传统的 5 剂接种法，于第 0, 3, 7, 14, 28 天各接种狂犬病疫苗 1 个剂量(儿童用量相同)。②简化的 4 剂接种法，于第 0 日接种 2 个剂量，第 7, 21 天各接种 1 个剂量。③对于免疫功能正常，接受规范的伤口处理，同时接受抗狂犬病病毒免疫球蛋白的健康人也可采用第 0, 3, 7, 14 天，每天 1 个剂量 4 剂接种法。皮内注射接种方案为：第 0, 3, 7, 28 天，每日在三角肌和大腿各注射 0.1 mL^2 。由于臀部脂肪较厚，狂犬病疫苗的吸收情况难以预测，因此禁止臀部注射。

4.2 肿瘤化疗患者狂犬病暴露预防处置

肿瘤患者本身免疫力低下，加上化疗药物等对免疫系统的抑制，因此，肿瘤化疗患者属于高水平免疫抑制人群，化疗期间不能接种活疫苗，癌症化疗 3 个月后，可接种灭活疫苗和减毒疫苗^[3]。在免疫抑制人群接种活疫苗和减毒疫苗最主要的

问题是可能会引起严重感染。狂犬病疫苗为灭活疫苗，在免疫抑制患者中接种不存在以上安全性事件，主要问题为由于机体免疫应答缺陷引起接种不成功。暴露后狂犬病疫苗的接种无禁忌症^[1]。

因此，肿瘤患者化疗期间一旦发生 II 级以上暴露，应按狂犬病暴露预防处置操作指南进行疫苗的接种。美国 CDC 推荐在免疫抑制人群疫苗接种推荐使用 5 剂接种法(第 0, 3, 7, 14, 28 天各接种狂犬病疫苗 1 个剂量)。

被动免疫制剂在 III 级暴露患者中需常规应用，一般的 II 级暴露者无须使用。但肿瘤化疗患者一旦发生 II 级暴露者，也应常规使用被动免疫制剂。其他免疫功能低下者的 II 级暴露者或 II 级暴露部位位于头面部者、且致伤动物高度怀疑为疯动物等高风险情况下也需要同时使用被动免疫制剂。被动免疫制剂直接提供狂犬病病毒抗体，注射后能够立即中和大部分伤口局部的病毒，可为疫苗诱发主动免疫赢得时间。

狂犬病被动免疫制剂的半衰期为 14~21 d，一般在疫苗接种首日给予 1 次即可。对于疫苗接种当日没有给予被动免疫制剂的患者，可在接种后 7 d 内给予，一般第一剂疫苗接种后第 7 天狂犬病免疫球蛋白就不需要了，因为这时疫苗的主动抗体反应就产生了^[2]。但免疫低下的人群，接种后不确定是否产生足够抗体的患者，可否扩大给药时间窗目前尚没有相关的研究资料可供参考。

4.3 狂犬疫苗接种后的评估

疫苗接种后的评估包括对动物的评估和对患者的评估。如果通过适当实验室检查证明动物无狂犬病，或被家犬、猫或雪貂咬伤 10 d 后，动物仍然健康，则暴露后预防可以停止^[2]。

因此，病例中患者可通过评估咬伤患者的家犬患狂犬病的可能性而考虑是否可停止后续疫苗接种。但是，该病例不能有效追踪动物，因而无法进行该项操作。实际上，目前在国内，一旦开始接种，后续很少会通过观察、评估动物患狂犬病的可能而停止疫苗接种。原因主要是：①10 d 后动物仍健康并不能 100% 排除被咬患者感染的可能性；②完成接种后，如半年内再次暴露可不再接种疫苗，因半年内抗体可维持在较高水平，也不需要注射被动免疫制剂；半年后再次暴露，只需要加强接种。

对患者的评估主要指通过测定血清中狂犬病

毒抗体滴度判断是否接种成功。一般情况下,初次接种狂犬疫苗后,体内产生的狂犬病毒中和抗体自第7天开始达到可检测水平,10~14 d 体内抗体滴度达到保护性水平。因此,可以通过检测血清抗体水平判断是否接种成功,血清浓度 $<0.5 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 可进行强化接种^[2]。在检测时间上,WHO 推荐的检测时间为末次接种后 2~4 周^[2],而美国免疫实践咨询委员会推荐的是 1~2 周^[4]。

目前测定血清狂犬病毒抗体滴度的方法主要为血清中和法(serum neutralization methods, SN)和 ELISA 法,两者各有优缺点^[5]。SN 法检测的为狂犬病毒中和抗体,包括特异性 IgG 和 IgM,检测方法包括快速荧光灶抑制试验(rapid fluorescent focus inhibition test, RFFIT)和小鼠中和试验(mouse neutralization test, MNT),具有更好的临床价值。但 SN 法涉及活的狂犬病毒,对生物安全性和实验技术要求高,临床开展较为困难。ELISA 法检测血清非特异性总 IgG,不代表具有保护性的中和抗体水平,但操作简单、快速、不需要活病毒,因此临床常采用 ELISA 法。

综上,对肿瘤化疗期间被犬咬伤的患者处理意见总结如下:①肿瘤化疗患者 II 级暴露的处理

同 III 级暴露,需要接种疫苗并给予被动免疫制剂;②疫苗接种法推荐 5 剂接种法;③被动免疫制剂最好在第 0 日给予,因某些原因未能在第 0 日给予的,可在首次接种后 7 d 内给予;④咬伤 10 d 后动物仍健康的情况下,可以考虑停止后续的疫苗接种;⑤可通过血清狂犬病毒抗体滴度判断疫苗接种是否成功,检测时间为末次疫苗接种后 1~4 周。

REFERENCES

- [1] 中国疾病预防控制中心. 中国狂犬病暴露预防处置操作指南[S]. 2007.
- [2] World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2010, 32(85): 309-320
- [3] RUBIN L G, LEVIN M J, LJUNGMAN P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(3): 309-318.
- [4] RUPPRECHT C E, BRIGGS D, BROWN C M, et al. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the advisory committee on immunization practices [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2010, 59 (RR-2): 1-9.
- [5] MOORE SvM, PRALLE S, ENGELMAN L, et al. Rabies vaccine response measurement is assay dependent [J]. *Biologicals*, 2016, 44(6): 481-486.

收稿日期: 2017-02-10
(本文责编: 李艳芳)