

# 抗流感病毒藥物使用建議

## 台灣感染症醫學會

制定：2018 年 11 月 26 日

註：本建議中所列出之條文，為台灣感染科專家委員會，根據現有的醫學證據所做出的綜合建議。此建議應根據日後更多的醫學研究發現加以修改，且不應引用這些條文作為糾紛審議之依據。

### 壹、本準則適用對象

- 一、疑似或確診為流感之輕症患者。
- 二、疑似或確診為流感之輕症患者，且為流感高傳播族群<sup>註一</sup>。
- 三、疑似或確診為流感之輕症患者，且為流感重症高風險族群<sup>註二</sup>。
- 四、疑似或確診為流感且已出現危險徵兆<sup>註三</sup>者，依臨床醫師判斷需轉送醫院治療或有住院必要之病人。
- 五、疑似或確認為流感重症者，包括生命徵象不穩定及需入住加護病房之病人。
- 六、需要投予流感預防性藥物者。

註一、流感高傳播族群係指因工作因素可能傳染給高風險族群或是處於容易造成傳播之場所者<sup>1</sup>，包括：

1. 醫療院所之醫護工作人員
2. 慢性照護機構之工作人員
3. 幼兒園托育人員及托育機構專業人員
4. 居住於安養、養護等長期照護機構之受照顧者
5. 於學校就讀之學生
6. 與流感重症高風險族群同住或其照顧者
7. 禽畜養殖等相關行業工作人員、動物園工作人員及動物防疫人員

註二、流感重症高風險族群<sup>1,2</sup>

1. 未滿 5 歲幼兒
2. 65 歲或以上成人
3. 具有慢性肺病（含氣喘）、心血管疾病、腎臟、肝臟、神經、血液或代謝疾病者
4. 長期服用阿斯匹靈的兒童和青少年（18 歲或以下），以及感染流

感病毒後可能併發雷氏症候群（Reye syndrome）者

5. 免疫功能不全或使用免疫抑制劑者
6. 任何孕期以及產後兩週內之婦女
7. 肥胖者（BMI  $\geq$ 30）
8. 護理之家和其他慢性照護機構住民

註三、危險徵兆包括呼吸急促、呼吸困難、發紺、血痰、胸痛、意識改變、低血壓、高燒持續72小時或上呼吸道症狀已改善但發燒及咳嗽加劇等臨床矛盾現象。另兒童之危險徵兆尚包含不容易喚醒、活動力低下、無法進食、脫水或異常躁動等。

## 貳、診斷

臨床醫師在評估病患是否有流感時，應以患者之臨床症狀及流行病學依據逕行診斷，搭配年齡、潛在疾病、發病時間、疾病嚴重程度等條件給予適當處置，不得以實驗室檢驗，特別是流感快篩的結果，作為診斷及用藥依據。

### 一、臨床診斷

1. 人類感染流感後常出現類流感症狀（influenza-like illness），表現主要為合併高燒之急性呼吸道疾病，且經常伴有肌肉酸痛、頭痛及極度倦怠感。
2. 需特別注意，易產生併發症的高危險族群，感染流感時可能會缺乏如發燒等典型之類流感症狀。此外，流感可引起肺炎，亦可能產生肺部以外的疾病表現（如心肌炎、腦炎、細菌感染及慢性疾病惡化等）。
3. 即使病人已於該流感季期間接種流感疫苗，並不能以此排除流感的可能性。

### 二、流行病學診斷

1. 流感為具有明顯季節性特徵之流行疾病，於每年流感流行期（對北半球而言好發於冬季，約在每年11月至隔年3月期間<sup>1</sup>）出現發燒或呼吸道症狀的患者，尤其若具有流感確診或疑似病例之接觸史，需注意是否為流感病毒感染。
2. 台灣位處於熱帶及亞熱帶地區，流感病毒於非流感高峰期間也可能會於社區引起疫情。

### 三、常用實驗室診斷

#### (一)、實驗室方法

1. **流感快篩**：為操作簡單之流感抗原檢測方法，只需15-30分鐘便可判斷檢驗結果。考慮採檢時機、操作者採檢技術差異、及流感快篩檢驗工具之敏感性（低至中度），於流感流行期間，若快篩結果為陰性，仍不能排除流感<sup>3</sup>。
2. **病毒核酸檢測(RT-PCR)**：分子生物學檢驗，敏感性高，檢驗時間通常只需數小時。
3. **病毒培養**：為傳統之檢驗方法，利用細胞來培養檢體中的流感病毒，檢驗時間約需數天至14天。
4. **血清抗體檢測**：不適用於急性期疾病之診斷，因檢驗時需使用成對血清檢體（paired sera），包括急性期及恢復期之血清，兩者之間隔要至少10天；若兩者之血清效價有至少4倍以上之差異，表示患者近期曾受到感染。

#### (二)、採檢方法

1. 依照不同的流感檢驗工具，檢體種類可分為上呼吸道檢體（鼻腔拭子、鼻咽拭子、鼻腔沖洗液、鼻腔抽取液、咽喉拭子）、下呼吸道檢體（痰、氣管沖洗液）及血清。
2. 目前依疾管署規範，通報流感重症之採檢項目為咽喉拭子及血清<sup>1</sup>，但有些研究顯示以鼻咽拭子及下呼吸道檢體進行 RT-PCR 陽性率較高<sup>2-4</sup>。
3. 重症病人如已接受插管治療或支氣管鏡檢查，為增加診斷率，可考慮另外採集下呼吸道檢體作流感病毒 RT-PCR 檢驗。
4. 若有感染新型 A 型流感之可能，除應採集咽喉拭子及血清檢體外，建議一併採集痰液或下呼吸道抽取物（氣管沖洗液、深部痰），通報新型 A 型流感並採檢送驗<sup>5</sup>。
5. 當預備進行呼吸道採檢時，應導引病患至負壓或通氣良好之單獨房間實行操作，同時醫護人員需穿著適當的個人防護裝備。

### 參、抗流感病毒藥物給藥時機

- 一、疑似或確診為流感之輕症患者：流感多為自限性，因此對非屬流感重症高風險或流感高傳播族群之輕症病人，治療方法仍以支持療法為主，除非經個別評估後認為仍有投藥之必要性或防疫風險，不然大多數人可自行痊癒而不需使用抗流感病毒藥物。
- 二、疑似或確診為流感之輕症患者，且為流感高傳播族群<sup>註一</sup>：可考慮於類流感症狀出現後 48 小時內給予抗流感病毒藥物治療。
- 三、疑似或確診為流感之輕症患者，且為流感重症高風險族群<sup>註二</sup>：建議儘速於類流感症狀出現後 48 小時內給予抗流感病毒藥物治療<sup>註四</sup>。
- 四、疑似或確診為流感且已出現危險徵兆<sup>註三</sup>者，依臨床醫師判斷需轉送醫院治療或有住院必要之病人：建議立即給予抗流感病毒藥物治療<sup>註四</sup>。
- 五、疑似或確認為流感重症者，包括生命徵象不穩定及需入住加護病房之病人：建議立即給予抗流感病毒藥物治療<sup>註四</sup>。
- 六、需要投予流感預防性藥物者：發生類流感群聚之人口密集場所，包括醫療院所、護理之家或其他長照機構等，有兩人或以上個案出現類流感症狀，有人、時、地關聯性，疑似流感群聚感染且有擴散之虞時，建議投予流感預防性藥物<sup>1</sup>。針對流感（尤其是新型流感）確定或可能病例之密切接觸者，可根據個別狀況，如暴露時間長短、擴散風險、是否屬流感重症高危險族群、以及當季是否已接種有效之流感疫苗等因素評估投予流感預防性藥物之必要性<sup>4</sup>。

註四、當決定給予抗病毒藥劑治療，就應儘快給予，不需等到檢驗確診才給藥。另研究顯示症狀開始後 48 小時內開始治療，療效最佳。然而有些研究顯示病情較嚴重或需住院病人若症狀超過 48 小時才投予抗流感藥物，仍有縮短住院天數或減低死亡率的助益<sup>5-7</sup>。

### 肆、已上市之抗流感病毒藥物選擇

#### 一、Oseltamivir (Tamiflu)

1. 適用於成人和兒童（包含足月新生兒）之治療與預防流感。
2. 為孕婦及哺乳中婦女之首選藥物<sup>8</sup>。

## 二、Zanamivir (Relenza)

1. 適用於 5 歲及以上之兒童與成年治療與預防流感。
2. 下列情形原則上不要使用吸入型 zanamivir 治療病人：
  - (1) 流感肺炎需住院治療者
  - (2) 免疫不全病人流感快篩檢驗陽性
  - (3) 預期無法配合正確使用吸入型者
  - (4) 預期吸入粉末型藥物後可能會出現支氣管痙攣者（如 COPD 及氣喘病人）

## 三、Peramivir (Rapiacta)

1. 靜脈注射投藥。
2. 適用於治療成人及兒童流感病毒感染。
3. 因昏迷等原因致無法口服克流感/吸入瑞樂沙，可考慮使用此藥。
4. 可作為懷疑或確定受 oseltamivir 抗藥性流感病毒株感染之病人治療之替代藥物。惟須注意曾有 oseltamivir 抗藥病毒株對 peramivir 感受性亦降低之報告。

## 伍、抗流感藥物劑量與療程

### 一、一般情況下之劑量與療程

1. 各種抗流感病毒藥物依年齡、腎功能之建議劑量及療程請參照各藥品之仿單給予（表一）。

### 二、特殊情況

1. 肥胖者<sup>9-12</sup>、孕婦<sup>13, 14</sup>及使用 ECMO<sup>15-17</sup> 病人使用 oseltamivir 之劑量原則上與一般成人標準劑量相同。
2. 對於流感重症病人之治療，考慮重症患者病毒量高，帶病毒時間長，建議醫師可依個別病人病情評估是否需增加藥物劑量<sup>8, 18</sup>或延長治療療程。然而在目前研究中增加 oseltamivir 劑量（如 150mg BID）對季節性流感重症病人並無顯示出更好之臨床療效<sup>19-21</sup>，但對新型流感之效益則尚未明確（表一）。目前尚缺足夠臨床證據可確定流感重症病人使用抗流感藥物之最佳療程為多久，建議如病況於使用抗流感藥物 5 天後仍未見緩解，可考慮重新採檢（以下呼吸道檢體為佳）

去檢測病人呼吸道是否仍有流感病毒，並延長治療療程<sup>8</sup>，再視病況決定是否需繼續使用藥物（表一）。

3. 針對嚴重免疫不全病人（尤其是血液幹細胞移植後病人），因流感病毒排出時間常較一般人長，有較高機會產生抗藥性，須持續追蹤患者之發病情況是否得到緩解。若疾病狀況未有改善，除應考慮延長用藥及重新採檢送驗外，也應考慮是否產生抗藥性及是否有換藥需要<sup>8</sup>。

表一、各種已上市之抗流感藥物使用對象、劑量與療程

藥物	Oseltamivir		Zanamivir		Peramivir	
使用方式	吞服；無法吞服者（如需使用鼻胃管者）則打開膠囊泡水或糖漿服用		經口吸入		單次點滴靜脈注射 15 分鐘以上	
適用年齡	成人及兒童 (含足月新生兒) <sup>22</sup>		5 歲(含)以上		小兒(早產兒及新生兒除外)及成人 <sup>23</sup>	
標準治療劑量	輕症	重症	輕症	重症 不建議使用	輕症	重症
	13 歲以下依體重調整劑量；13 歲(含)以上或體重 40kg 以上者 75mg BID <sup>註五</sup>		10mg BID		成人單次 300mg 、小兒 10mg/kg <sup>23</sup>	成人 600mg QD <sup>註七</sup>
標準療程	5天	5天 <sup>註五</sup>	5 天		1 天	可依症狀連續 多日反覆投予 <sup>23 註五</sup>

註五、有些專家建議針對流感重症病患，可考慮投予加倍之抗流感病毒藥物劑量(如oseltamivir 150mg BID)，或延長用藥期間，但目前尚未有臨床研究支持此用法。

## 參考資料

1. 台灣疾病管制署季節性流感防治工作手冊. 2017 [cited Sep 2018 ]; Available from: <https://www.cdc.gov.tw/professional/formdownload.aspx?treeid=8208eb95dda7842a&nowtreeid=9FA73FC6E07F9DA7>
2. US Center for Diseases Control. Seasonal Influenza (Flu). [cited Sep 2018]; Available from: [https://www.cdc.gov/flu/about/disease/high\\_risk.htm](https://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm)
3. Chartrand C, Leeflang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2012; **156**(7): 500-11.
4. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009; **48**(8): 1003-32.
5. Louie JK, Yang S, Acosta M, Yen C, Samuel MC, Schechter R, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012; **55**(9): 1198-204.
6. Yu H, Feng Z, Uyeki TM, Liao Q, Zhou L, Feng L, et al. Risk factors for severe illness with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011; **52**(4): 457-65.
7. Fry AM, Goswami D, Nahar K, Sharmin AT, Rahman M, Gubareva L, et al. Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2014; **14**(2): 109-18.
8. US Center for Diseases Control. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. [cited Sep 2018; Available from: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
9. Thorne-Humphrey LM, Goralski KB, Slayter KL, Hatchette TF, Johnston BL, McNeil SA, et al. Oseltamivir pharmacokinetics in morbid obesity (OPTIMO trial). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011; **66**(9): 2083-91.
10. Morrish GA, Pai MP, Green B. The effects of obesity on drug pharmacokinetics in humans. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2011; **7**(6): 697-706.
11. Jittamala P, Pukrittayakamee S, Tarning J, Lindegardh N, Hanpithakpong W, Taylor WR, et al. Pharmacokinetics of orally administered oseltamivir in healthy obese and nonobese Thai subjects. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014; **58**(3): 1615-21.
12. Chairat K, Jittamala P, Hanpithakpong W, Day NP, White NJ, Pukrittayakamee S, et al. Population pharmacokinetics of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in obese and non-obese volunteers. *British journal of clinical pharmacology*. 2016; **81**(6): 1103-12.
13. Graner S, Svensson T, Beau AB, Damase-Michel C, Engeland A, Furu K, et al. Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. *Bmj*. 2017; **356**: j629.
14. US Center for Diseases Control. Recommendations for Obstetric Health Care Providers Related to Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of



- Influenza. [cited Sep 2018]; Available from:  
[https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/avrec\\_ob.htm](https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/avrec_ob.htm)
15. Mulla H, Peek GJ, Harvey C, Westrope C, Kidy Z, Ramaiah R. Oseltamivir pharmacokinetics in critically ill adults receiving extracorporeal membrane oxygenation support. *Anaesthesia and intensive care*. 2013; **41**(1): 66-73.
  16. Eyller RF, Heung M, Pleva M, Sowinski KM, Park PK, Napolitano LM, et al. Pharmacokinetics of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodialysis and/or extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy*. 2012; **32**(12): 1061-9.
  17. Lemaitre F, Luyt CE, Rouillet-Renoleau F, Nieszkowska A, Zahr N, Corvol E, et al. Impact of extracorporeal membrane oxygenation and continuous venovenous hemodiafiltration on the pharmacokinetics of oseltamivir carboxylate in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *Therapeutic drug monitoring*. 2012; **34**(2): 171-5.
  18. World Health Organization. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. 2010 [cited Nov 2016; Available from:  
[http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_use\\_antivirals\\_20090820/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/)
  19. Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, Zarychanski R, Pisipati A, Ahern S, et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2010; **182**(4): 357-63.
  20. Lee N, Hui DS, Zuo Z, Ngai KL, Lui GC, Wo SK, et al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013; **57**(11): 1511-9.
  21. South East Asia Infectious Disease Clinical Research N. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *Bmj*. 2013; **346**: f3039.
  22. 克流感中文仿單。Version 14.0.
  23. Rapiacta 日本仿單第 6 版。2013 年 7 月修訂。
  24. de Jong MD, Ison MG, Monto AS, Metev H, Clark C, O'Neil B, et al. Evaluation of intravenous peramivir for treatment of influenza in hospitalized patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014; **59**(12): e172-85.
  25. 瑞貝塔點滴靜脈注射液仿單。2017 年 4 月版。

## 附錄一、 公費抗流感病毒藥物適用對象定義及依據<sup>註六</sup>

### (一) Tamiflu (oseltamivir) 、 Relenza (zanamivir)

1. 「流感併發重症」通報病例（屬第四類法定傳染病需通報於法定傳染病通報系統）
2. 孕婦經評估需及時用藥者（領有國民健康署核發孕婦健康手冊之婦女）
3. 未滿 5 歲及 65 歲以上之類流感患者
4. 確診或疑似罹患流感住院（含急診待床）之病患
5. 具重大傷病、免疫不全（含使用免疫抑制劑者）或流感高風險慢性疾病之類流感患者
6. 肥胖之類流感患者（BMI $\geq$ 30）
7. 經疾病管制署各區管制中心防疫醫師認可之類流感群聚事件
8. 新型 A 型流感通報定義者（屬第五類法定傳染病需通報於法定傳染病通報系統）
9. 新型 A 型流感極可能/確定病例之密切接觸者（接觸者名冊經傳染病防治醫療網區正/副指揮官或其授權人員研判需給藥者）
10. 動物流感發生場所撲殺清場工作人員（接觸者名冊經傳染病防治醫療網區正/副指揮官或其授權人員研判需給藥者）
11. 擴大對象：家人/同事/同班同學有類流感發病者（每年 12 月 1 日至隔年 3 月 31 日）

註六、依防疫需要疾管署會定期更新，請至疾管署網站查閱最新公佈之適用對象。

### (二) Rapiacta (peramivir)

符合新型A型流感通報定義，經醫師評估需使用，且經傳染病防治醫療網區指揮官審核同意者

## 附錄二、 特殊情況下可向疾管署申請之抗流感病毒藥物

### (一) Zanamivir ( Zanamivir solution for injection)

1. 全球未上市之專案藥品，由靜脈注射投予。
2. 因應公共衛生防疫需求由CDC委由廠商依恩慈療法免費專案進口，供H7N9流感併發重症而無法使用口服oseltamivir或吸入型zanamivir之患者使用。

### (二) Favipiravir (Avigan)

1. 口服投藥。
2. 在國內尚未取得藥物許可證，使用對象為符合疾病管制署公布之新型A型流感通報定義者，經使用oseltamivir及zanamivir等抗流感病毒藥劑治療無效，且經醫師評估及病患/家屬同意使用者。
3. 兒童、已知/準備懷孕者及授乳者皆不可使用。
4. 老人、痛風患者或有痛風病史者、高尿酸血症者、肝功能不良或腎功能不良者，需慎重投藥。