



# 流感之臨床處置

2021. 8. 21

Yu-Te Tsai

Department of infectious diseases, Kaohsiung medical  
university hospital

[stareel.w@hotmail.com](mailto:stareel.w@hotmail.com)

# Outline

- Introduction
- Influenza with severe complications
- Diagnosis
- Antiviral therapy

# Introduction

- 流感是一種**急性病毒性呼吸道**疾病
- 致病原為**流感病毒**
- 每年發生**季節性**流行
- 流行期間內，爆發快，散播範圍廣泛
- 以北半球而言，好發於**秋、冬**兩季，約在**每年11月至隔年3月**期間流行
- 可能出現**嚴重併發症**，常以細菌性及病毒性肺炎表現，多見於**65歲以上長者、嬰幼童及慢性疾病患者**
- 可依流行程度引起全球大流行、季節性流行、散發病例

# 流感 vs. 感冒

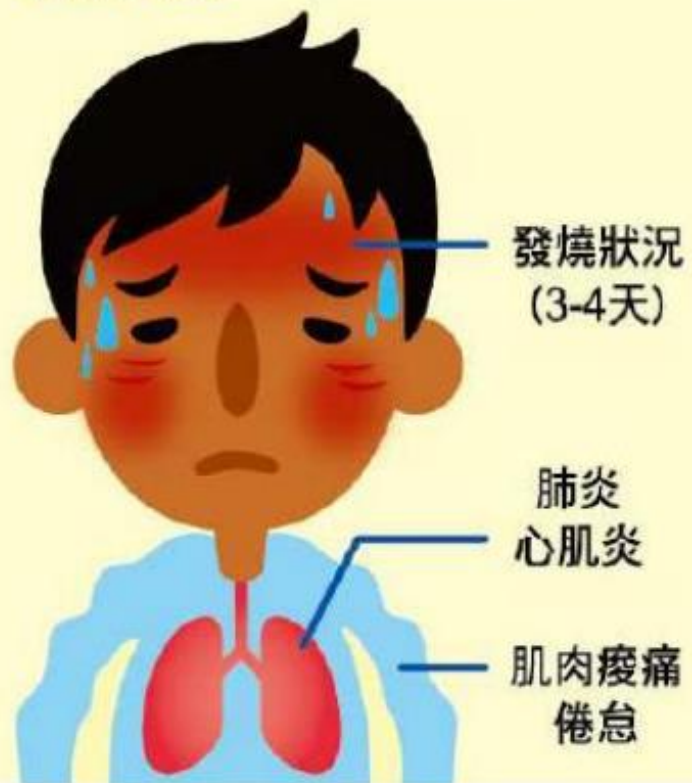
	流感 (Influenza)	感冒 (Common Cold)
致病原	流感病毒	其他許多病毒(鼻病毒、呼吸道融合病毒、腺病毒等)
影響範圍	全身性	呼吸道局部症狀為主
發病速度	突發性	突發/漸進性
主要臨床症狀	<b>嚴重★★★</b> 發燒、咳嗽、頭痛、肌肉酸痛、疲倦、流鼻水、喉嚨痛	症狀較輕微 喉嚨痛、打噴嚏、鼻塞、流鼻水
發燒	高燒3-4天	少發燒，僅體溫些微升高

# 流感 vs. 感冒

	流感 (Influenza)	感冒 (Common cold)
病程	1-2週	約2-5天
傳染途徑	飛沫傳染；接觸傳染	飛沫傳染；接觸傳染
傳染性	高傳染性★★★	傳染性不一
併發症	肺炎、腦炎、心肌炎及其他嚴重之繼發性感染或神經系統疾病等	少見(中耳炎或肺炎)
治療方法	抗病毒藥劑及支持性療法	支持性療法
預防方法	勤洗手、注重呼吸道衛生及咳嗽禮節	勤洗手、注重呼吸道衛生及咳嗽禮節
疫苗	季節性流感疫苗	無

## 流感 全身性症狀

病程1-2週



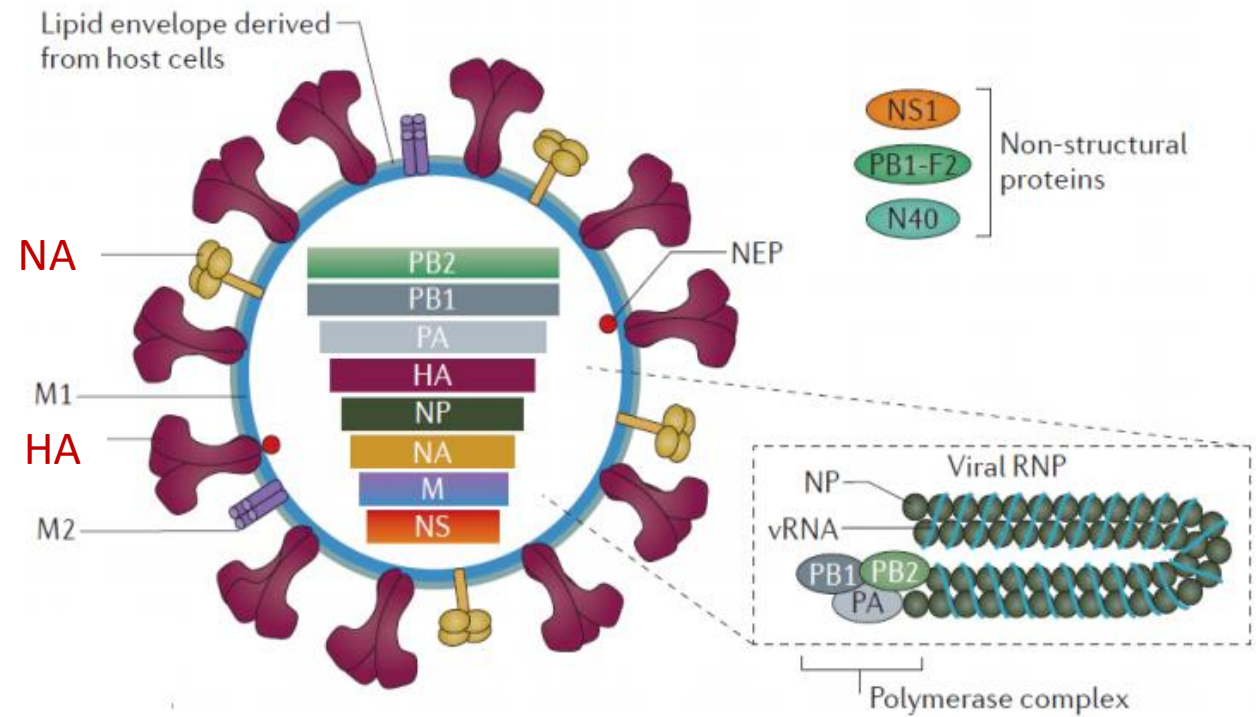
## 感冒 呼吸道局部性症狀

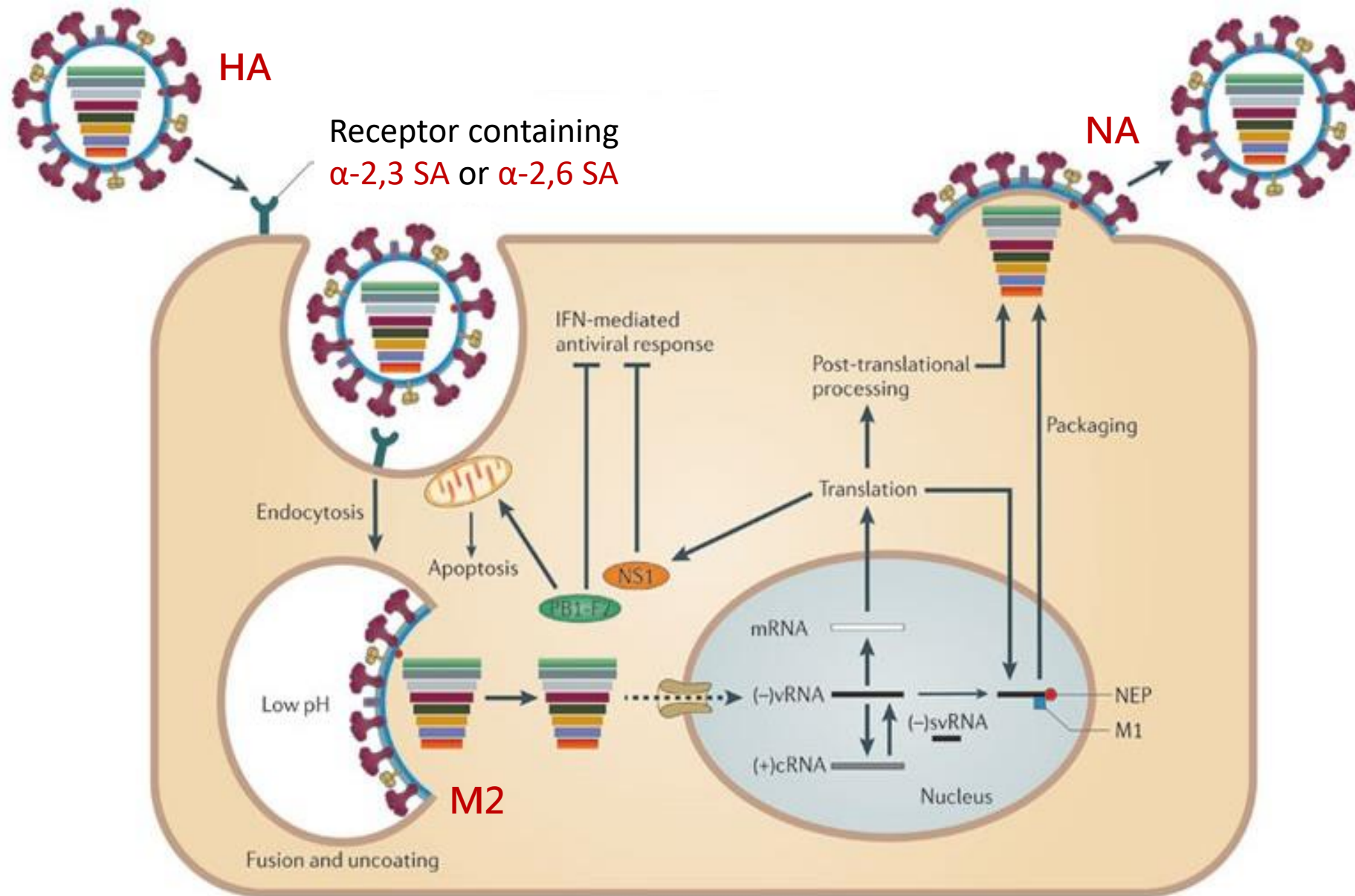
病程2-5天



# 流感病毒 (Influenza virus)

- 正黏液病毒 (*orthomyxoviridae*)  
SS(-), RNA病毒
- 分為A型、B型、C型及D型
- 外套膜含有2種醣蛋白
  - 血球凝集素 (hemagglutinin: HA), 18種(附著細胞膜所需，引發中和抗體)
  - 神經胺酸酶 (neuraminidase: NA), 11種(切斷連結，釋放病毒所需)
- A型病毒再依據不同的HA及NA區分亞型: 如 H1N1, H3N2





SA: sialic acid



	A 型 流感病毒	B 型 流感病毒	C 型 流感病毒	D 型 流感病毒
基因結構	8條單股負鏈RNA	8條單股負鏈RNA	7條單股負鏈RNA	7條單股負鏈股RNA
病毒體結構	11個蛋白質	11個蛋白質	9個蛋白質	9個蛋白質
抗原變異種類	抗原微變 (Antigenic drift) 抗原移型 (Antigenic shift)	抗原微變 (Antigenic drift)	抗原微變 (Antigenic drift)	抗原微變 (Antigenic drift)
抗原變異性	變異性大	抗原性較穩定	抗原性非常穩定	抗原性穩定
自然界宿主	人、豬、馬等哺乳動物、禽鳥類	人	人、豬	豬及牛
引起疾病嚴重度	高危險族群感染後容易引發嚴重併發症，且所引起之症狀最為嚴重	引起症狀較 A 型輕微，於高危險族群感染後容易引發嚴重併發症	症狀較輕微，甚至無症狀	無人類感染病例
發生流行程度	可引起季節性流行。如發生抗原移型而出現新的病毒亞型，將可能引起全球大流行	可引起季節性流行。可能因發生抗原微變而引起地區性的流行	無季節性	無季節性

# 流感病毒的變異

- 流感病毒的抗原變異主要分為下列二種

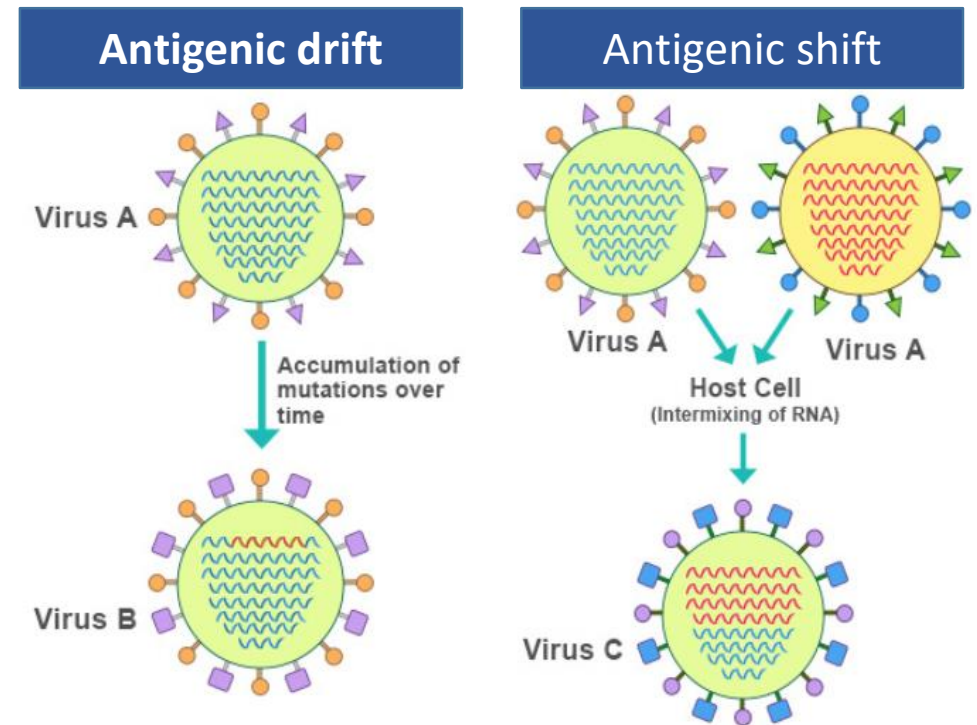
## 1. 抗原微變(Antigenic drift) :

- 連續變異
- 與地區性流行(epidemic)有關
- HA(H1-18)或NA(N1-11)基因突變

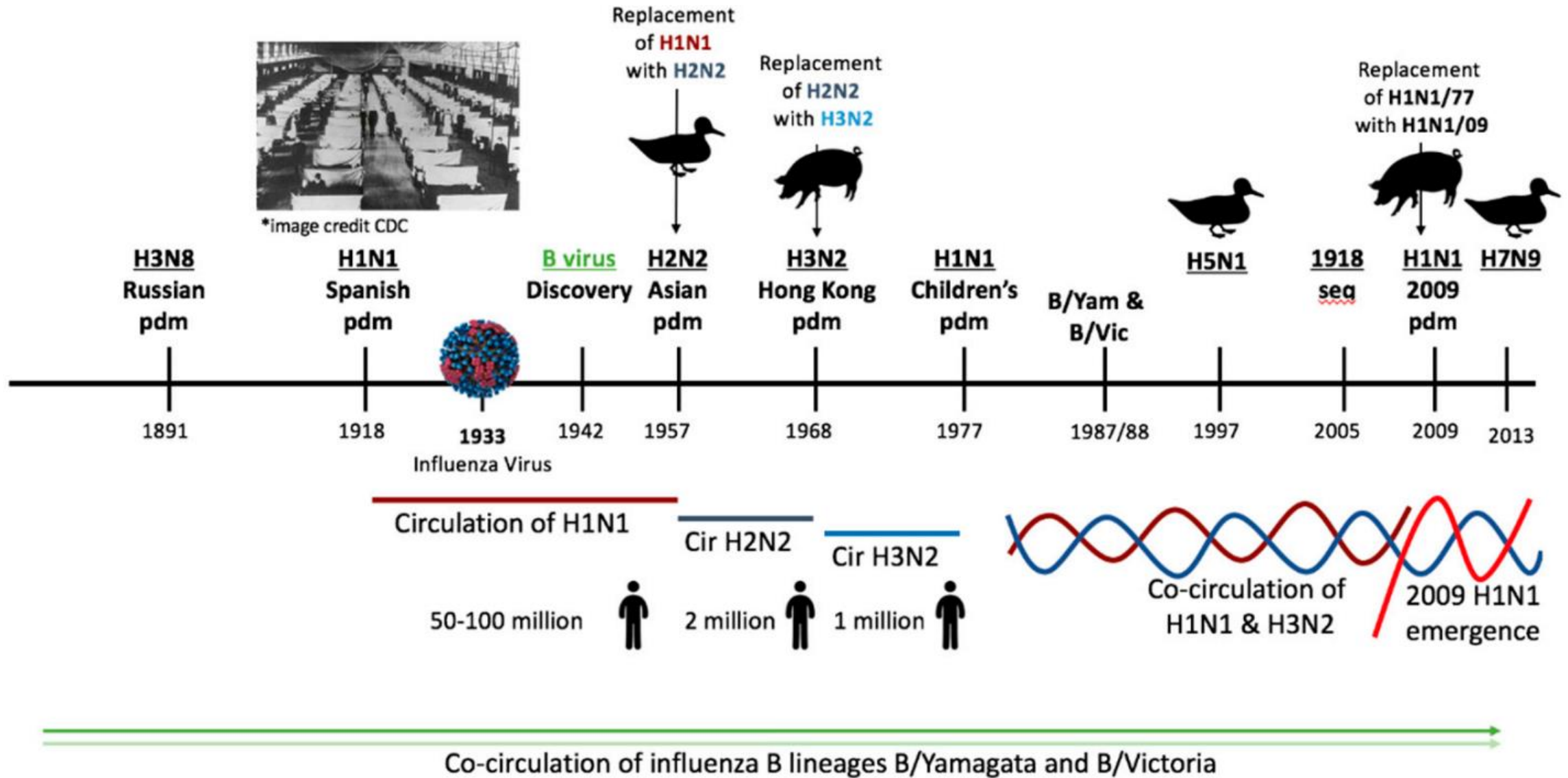
## 2. 抗原移型(Antigenic shift) :

- 不連續變異
- 不同病毒株引發的基因重組, 不常發生
- 與全球大流行(pandemic)有關

- 新型流感病毒株則是由突變和基因重組 ( Reassortment ) 產生



# History of Influenza A and B viruses



# 全球流行情形

- 每年併發重症人數約300~500萬
- 每年死亡人數約29~65萬人，多數死亡者為65歲以上長者
- 流感年侵襲率在成人約5~10%，小孩約20~30%
- 主要流行病毒型別為A、B兩型，其中A型又以H1N1及H3N2兩亞型為主，B型依抗原性分為B/Yamagata(山形株)及B/Victoria(維多利亞株)兩個種系 (lineage)

1.WHO. The world health report 2007 : a safer future : global public health security in the 21st century. WHO; 2007: 45-48.

2.WHO. Influenza (Seasonal). Available at:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>

# 台灣流行情形

- 流行約自11月開始，於12月至隔年3月達到流行高峰
- 主要流行病毒型別與全球相同，可能為A/H3N2、A/H1N1、B/Yamagata、B/Victoria任一或共同流行
- 以2011年至2018年台灣健保資料庫之次級資料及疾病管制署傳染病通報系統估算
  - 每年約有 14%的人因肺炎或流感而就醫
  - 門診就醫之流感病患中，約有0.6%需住院治療，其中約8%的病患需住加護病房治療；流感併發重症個案中，流感相關死亡率約為2成

1. 疾病管制署健保IC卡資料庫次級資料2011年至2018年肺炎或流感門診及住院就診人次分析

2. 疾病管制署傳染病通報系統2011年至2018年流感併發重症確定病例統計

# 流感特徵

## 傳播方式

- 飛沫傳染
- 接觸傳染

## 可傳染期

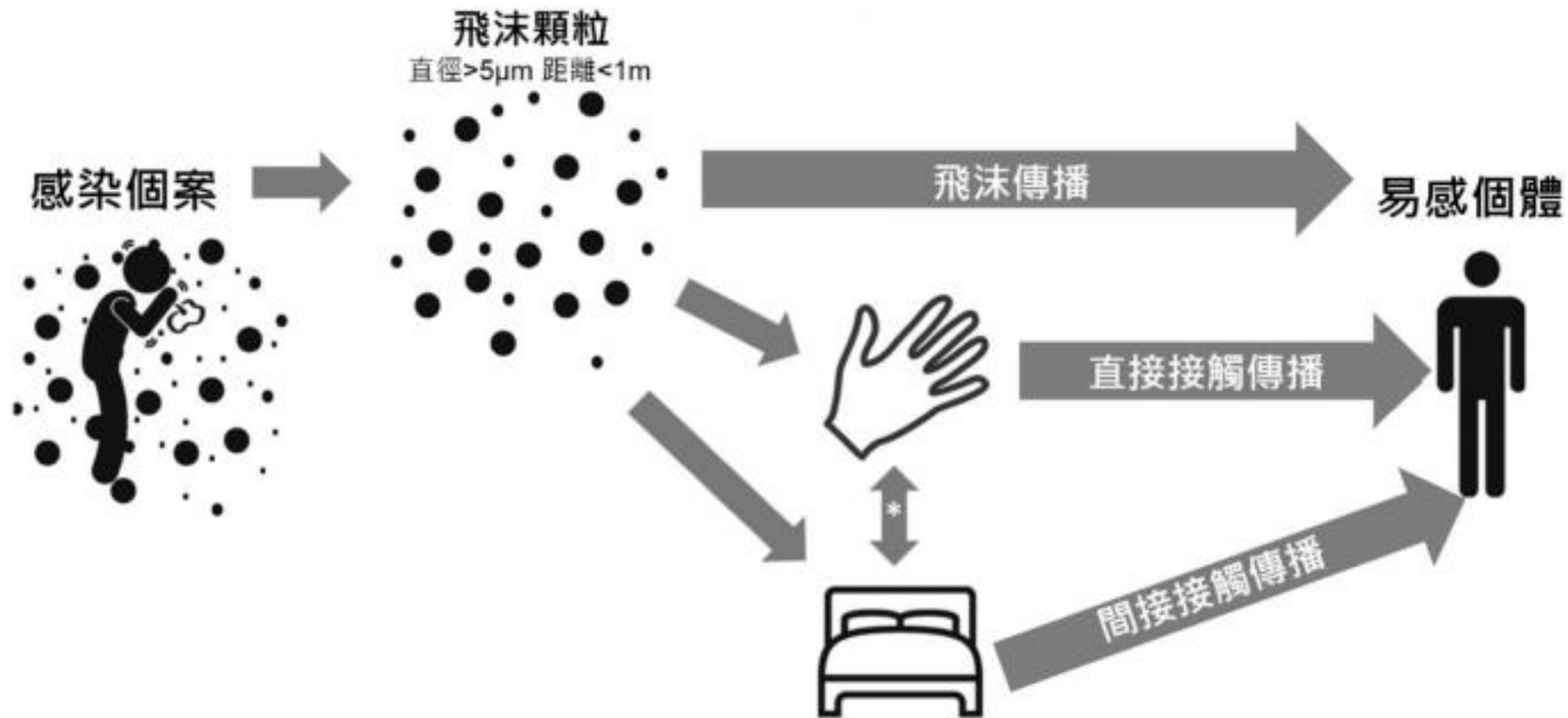
- 發病前即有傳染力，持續至症狀出現後約3~7天
- 免疫不全者可長達數週

## 併發症 高危險族群

- 老年人、嬰幼兒、孕婦
- 具慢性疾病患者
- 免疫功能不全者
- 肥胖(BMI $\geq$ 30)

**人人都可能得流感**

# 傳播方式

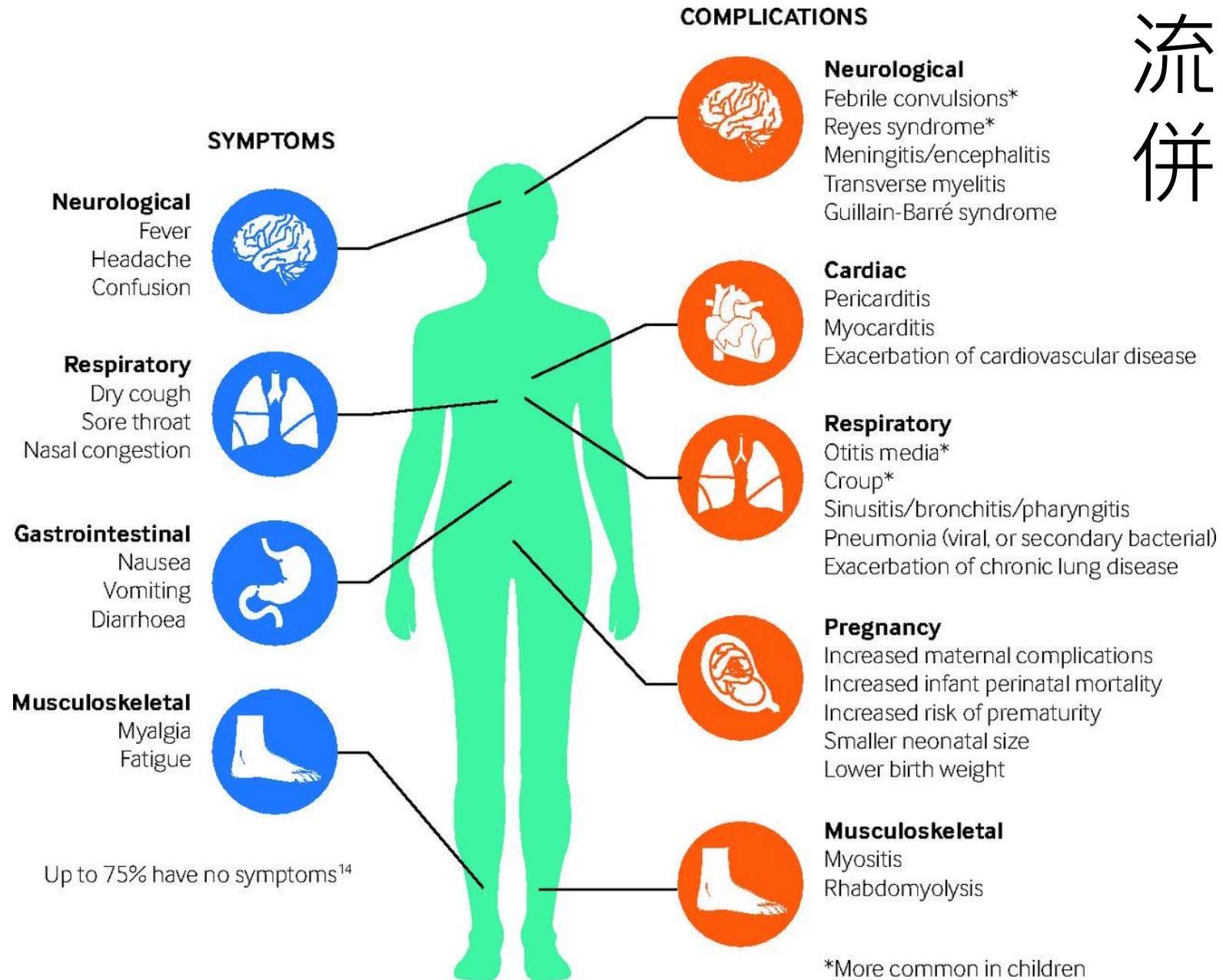


# 感染過程

- 潛伏期
  - 通常約1~4天
  - 出現併發症的時間約在發病後的1~2週
- 可傳染期
  - 發病前1~2天即具傳染力
  - 大約持續至症狀出現後3~5天
  - 兒童及免疫不全者其排放病毒之時間則較長，可長達數週或數月
- 感受性及免疫力
  - 對於首次接觸的流感病毒，各年齡層均具有相同的感受性
  - 感染後可針對此次感染的病毒抗原產生免疫力
  - 感染免疫力維持的期間及效力則視病毒抗原變異的狀況及感染的次數而定



# 流感併發重症



# 流感併發重症 ( Severe Complicated Influenza )

## 一、臨床條件

出現類流感症狀後兩週內因併發症(如肺部併發症、神經系統併發症、侵襲性細菌感染、心肌炎或心包膜炎等)而需加護病房治療或死亡者。

## 二、檢驗條件

具有下列任一個條件：

- (一) 呼吸道臨床檢體 ( 咽喉擦拭液等 ) 分離並鑑定出流感病毒 ( Influenza virus ) 。
- (二) 臨床檢體分子生物學核酸檢測陽性。
- (三) 臨床檢體抗原檢測陽性。
- (四) 臨床檢體血清學抗體檢測陽性：急性期與恢復期流感病毒血清抗體效價 $\geq 4$ 倍上升。

## 三、流行病學條件

曾經與經實驗室證實之確定病例具有密切接觸 ( close contact )，即照護、同住、或與其呼吸道分泌物、體液之直接接觸。

## 四、通報定義

符合臨床條件。

# 類流感症狀

疾管署規定類流感需符合以下三項條件：

- 突然發病，有發燒（耳溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）及呼吸道症狀（例如：發燒、咳嗽、流鼻水、喉嚨痛等。）。
- 具有肌肉酸痛、頭痛、極度倦怠感其中一種症狀。
- 需排除單純性流鼻水、扁桃腺炎與支氣管炎。

# 流感併發症

- **1. 肺部併發症(Pulmonary complications)**

胸部 X 光有新的浸潤或實質化，且需要住院之病人。

- **2. 神經系統併發症(Neurological complications)：**符合下列臨床狀況至少二項，並排除癲癇、熱痙攣等其它病因者：

(1)急性腦病變：指突發的意識狀態、人格或行為改變、或對人時地的判斷混淆，持續超過 24 小時者。

(2)局部或全身性抽筋

(3)理學檢查呈現局部神經學症候。

(4)腦脊髓液中白血球數目大於 5/ $\mu$ L。

(5)異常的神經電生理或神經影像學發現。

- **3. 心肌炎(Myocarditis)或心包膜炎(Pericarditis)**

過往無心臟疾病病史之急性心衰竭個案，符合下列任一項臨床表現，且經心臟科醫師臨床診斷，或病理組織切片診斷為心肌炎或心包膜炎者：

(1)心肌酵素(CK-MB or Troponin-I/T)異常升高。

(2)發病時的心電圖需有新的傳導異常，或心電圖變化需符合心肌炎或心包膜炎的診斷。

(3)心臟超音波顯示有左心室收縮異常或心包膜積液。

- **4. 侵襲性細菌感染(Invasive bacterial infection)**

符合下列臨床狀況至少一項者：

(1)於正常情況下之無菌處檢體，如：血液、腦脊髓液、肋膜液、心包膜液、或關節液等，培養分離出細菌，或抗原快速檢驗為陽性者。

(2)敗血症或毒性休克症候群 (sepsis or toxic shock syndrome)。

- **5. 其他 (Others)** 非符合上述 1 ~ 4 項臨床症狀，但個案需於加護病房治療或死亡者。

# 傳染病防治法之規範

- **流感輕症**非屬法定傳染病，不需逐例通報
- **流感併發重症**
  - **第四類傳染病；應於一週內通報**
  - 主要目的為監測重症個案之發生趨勢與其感染之流感病毒型別，以掌握流感疾病嚴重度，及流行病毒株與疫苗株吻合情形
  - 亦可早期發現病毒變異

# 檢體採檢送驗事項

傳染病名稱	採檢項目	採檢目的	採檢時間	採檢量及規定	送驗方式	應保存種類 (應保存時間)	注意事項
流感併發重症	咽喉擦拭液	病原體檢測	發病3天內	以病毒拭子之棉棒擦拭咽喉，插入病毒保存輸送管。	2-8°C (B類感染性物質包裝)	病毒株(30日)	見本署傳染病檢體採檢手冊 2.8.5 備註說明；咽喉採檢步驟請參考第 3.7 節及圖 3.7。



咽喉拭子檢體採集圖解



病毒拭子

# Influenza testing

Method	Types Detected	Time to result	Comments
Rapid Influenza Diagnostic tests (Antigen detection) 快速抗原檢測	A and B	15-30 min	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low-moderate sensitivity, high specificity</li> <li>• 操作簡單快速</li> <li>• 流感流行期間，快篩陰性不能排除流感</li> </ul>
Rapid molecular assay (Influenza viral RNA or nucleic acid detection) 快速分子/核酸檢測	A and B	<30 min	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High sensitivity and specificity</li> <li>• 相比傳統RT-PCR(1-8 hours)快速</li> </ul>
Direct or Indirect Immunofluorescence 免疫螢光檢驗	A and B	1-4 hours	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate high sensitivity, high specificity</li> </ul>
Serology test 血清學檢驗抗體	A and B		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 需急性期及恢復期兩次抗體指數比較，在臨床使用上無法即時提供結果</li> </ul>
Viral culture 病毒培養	A and B	1-3 days	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High sensitivity and specificity</li> <li>• 不具時效性</li> </ul>
		7-10 days	

# Influenza A/B RNA (ID NOW)



編號：,07082

## 專用拭子及傳送管：

07082 Influenza A/B RNA (qualitative)  
Nasopharyngeal Swab / #82立寶採檢刷

## 建議採集方式：

### 1. 鼻腔拭子

- 將拭子小心伸入肉眼所見鼻涕較嚴重的鼻孔中，如果沒有觀察到鼻涕，請從鼻塞較嚴重的鼻孔採集檢體
- 以輕輕轉動的方式將拭子往內推，直到感覺到鼻甲的阻力（鼻孔內不到一英寸）。在鼻腔壁上轉動拭子數次後，再慢慢取出。

### 2. 自鼻腔內取出拭子放入專用檢體傳送管。

更新日期：2020/2/7





# 流感防治策略

## 疫情監視

- 病毒活動監視
- 重症病例監視
- 流行趨勢監視

## 衛教宣導

- 個人衛生
- 生病在家休息不上課、不上班

## 疫苗接種

- 高危險族群
- 高傳播族群

## 抗病毒藥劑

- 流感併發重症通報病例
- 可能併發重症之類流感患者
- 新型A型流感通報病例

## 公共衛生介入

- 自主健康管理
- 人口密集機構/醫院/學校/軍營感染管制措施
- 集會活動之流感群聚防治指引

# 多元化監視系統

## 病毒活動監視

- 病毒性合約實驗室監視通報系統
- 實驗室傳染病自動通報系統(LARS)
- 病毒抗原及抗藥性分析

## 病例監視

- 傳染病通報系統：流感併發重症
- 症狀通報系統：類流感群聚、國際機場發燒旅客

## 流行趨勢監視

- 即時疫情監測及預警系統(RODS)、健保資料庫(門診、住院)
- 肺炎及流感死亡監測(P&I)
- 人口密集機構傳染病監視作業登錄系統
- 學校傳染病監視通報資訊系統

# 流感的預防

## 維持手部清潔

- 勤洗手，用肥皂和水清洗至少20秒
- 咳嗽或打噴嚏後更應立即洗手
- 不要用手直接碰觸眼睛、鼻子和嘴巴

## 注意呼吸道衛生及咳嗽禮節

- 有呼吸道症狀時戴口罩，當口罩沾到口鼻分泌物立即更換
- 打噴嚏時，應用面紙或手帕遮住口鼻，或用衣袖代替
- 有呼吸道症狀，與他人交談時，儘可能保持1公尺以上

## 及早就醫，生病時在家休養

- 出現發燒、咳嗽等類流感症狀，建議及早就醫
- 就醫後儘量在家休息，減少出入公共場所
- 患者應避免搭乘大眾運輸交通工具

## 注意危險徵兆，掌握黃金治療時期

- 出現呼吸困難、呼吸急促、發紺(缺氧)、血痰或痰液變濃、胸痛、意識改變或低血壓等危險徵兆時，應提高警覺，儘速轉診至大醫院就醫

# 公費流感抗病毒藥劑使用對象

## 治療性用藥

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• 符合「流感併發重症」通報病例(需通報於法定傳染病通報系統)</li><li>• 孕婦經評估需及時用藥者</li><li>• 未滿5歲及65歲以上之類流感患者</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• 符合「新型A型流感」通報定義者(需通報於法定傳染病通報系統)</li><li>• 肥胖之類流感患者(BMI<math>\geq</math>30)</li><li>• 確診或疑似罹患流感住院(含急診待床)之病患</li></ul> |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• 重大傷病、免疫不全(含使用免疫抑制劑者)或具心肺血管疾病、肝、腎及糖尿病等之類流感患者</li></ul>                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• 流行高峰期擴大用藥(有發燒之類流感患者，且家人/同事/同班同學有類流感發病者)</li></ul>   |

## 預防性用藥

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• 類流感等群聚事件經疾病管制署各區管制中心認定需用藥者</li></ul>                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• 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)</li></ul> |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• 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)</li></ul> |   |

# 抗流感病毒藥物給藥時機

- 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。
- 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

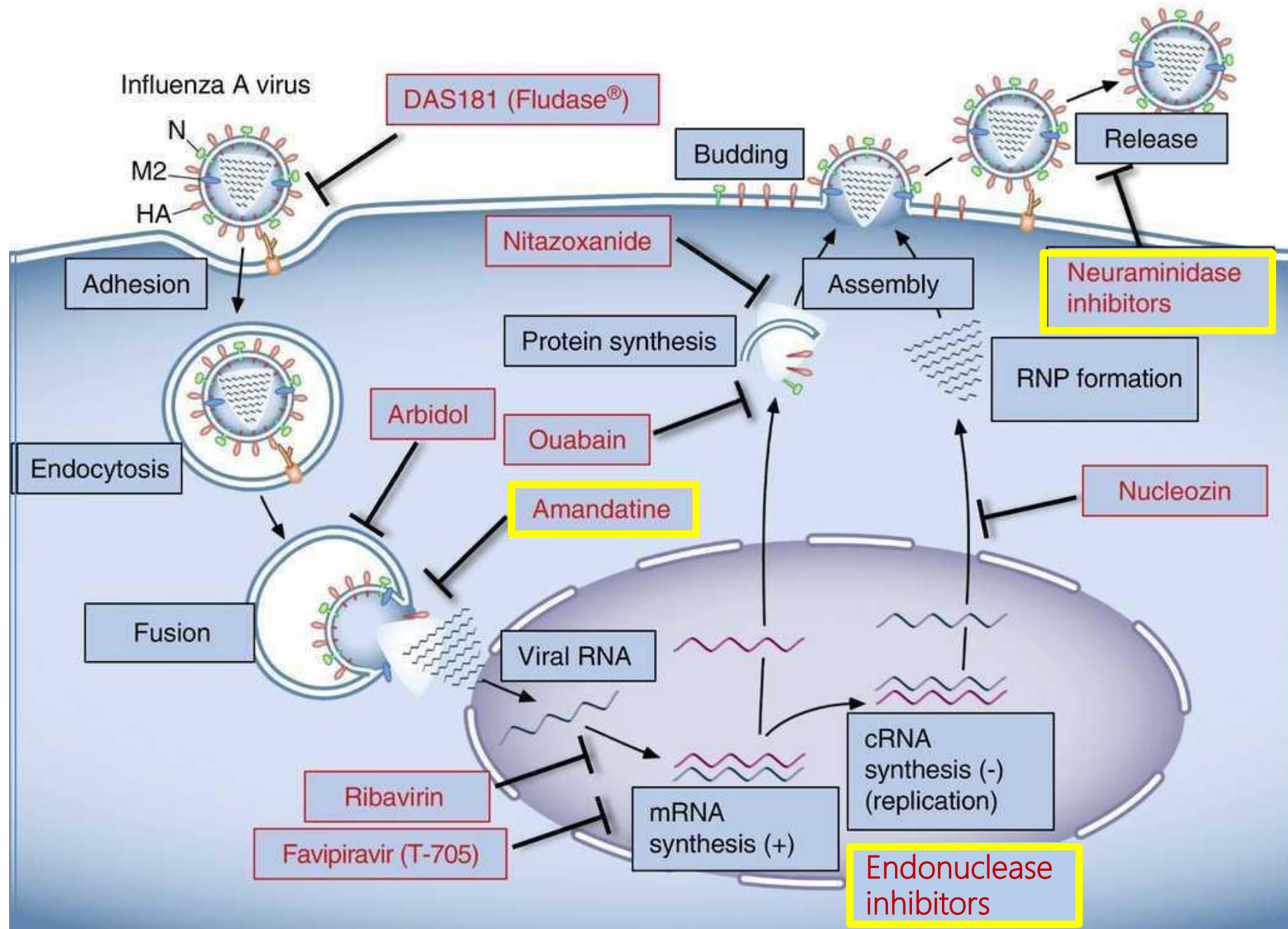
# 抗流感藥物使用

- **肥胖、孕婦及ECMO病人** Oseltamivir，劑量與一般成人相同。
- 流感**重症**病人病毒量高，帶病毒時間長，可依個別病情，評估是否需**增加藥物劑量或延長治療療程**。
- 病況於藥物5天後仍未見緩解，**可重新採檢** (下呼吸道檢體為佳)，檢測呼吸道是否仍有病毒，並延長治療療程，再視病況決定是否需繼續使用藥物。
- **嚴重免疫不全病人**(尤其血液幹細胞移植後病人)，流感病毒排出時間較長，**較有機會產生抗藥性**，須持續追蹤患者情況是否得到緩解。若病況未改善，應考慮延長用藥及重新採檢送驗，**抗藥性及換藥需要**。

# 治療方式

- 流感抗病毒藥劑
  - M2 protein抑制劑(M2 protein inhibitor)
    - Amantadine等
    - 抗藥性問題嚴重，已**不建議**用來治療流感
  - 神經胺酸酶抑制劑(Neuraminidase inhibitor)
    - 口服式之Oseltamivir (Tamiflu® 克流感、Eraflu® 易剋冒)
    - 吸入式之Zanamivir (Relenza® 瑞樂沙)
    - 靜脈注射之Peramivir (Rapiacta® 瑞貝塔)
    - 為目前治療主流
  - 核酸內切酶抑制劑(Endonuclease inhibitor)
    - 口服式之Baloxavir (Xofluza® , 紓伏效)
- 支持療法 - 醫師評估投以症狀緩解藥物







# 發展中抗病毒藥物

藥物	特色	上市
Zanamivir (IV)	可給予重症病人或不適合使用吸入藥物病人	N
Peramivir (IV)	靜脈或肌肉注射	Y
Long-acting inhaled NI	增加zanamivir的效果, 單一劑量治療	N
Fludase (DAS181)	siladise fusion construct 切除呼吸道上皮細胞的silic acid receptor	N
Cynovirin-N	Hemagglutinin inhibitor	N
siRNAs	short interfering RNAs	N
Falvopiravir (T-705)	抑制病毒RNA polymerase	Y
Baloxavir marboxil	抑制病毒endonuclease	Y

# Oseltamivir (Tamiflu、Eraflu)

- 口服，經肝臟代謝成具活性的 oseltamivir carboxylate
- 血漿中半衰期 6-10 小時
- 99%由腎臟排出，腎衰竭病人必須調整劑量
- 常見副作用為噁心、嘔吐
- 適用成人和兒童（包含足月新生兒）
- 孕婦及哺乳中婦女首選藥物



Adult/child	>40kg	75mg bid	* 5d
Child 1-12yr	23kg-40kg	60mg bid	* 5d
	15kg-23kg	45mg bid	* 5d
	<15kg	30mg bid	* 5d
Child < 1yr	3mg/kg		* 5d

CCr>60	75mg bid
Ccr 30-60	30mg bid
Ccr 10-30	30mg qd
Ccr <10	no data
HD	30mg TIW after HD

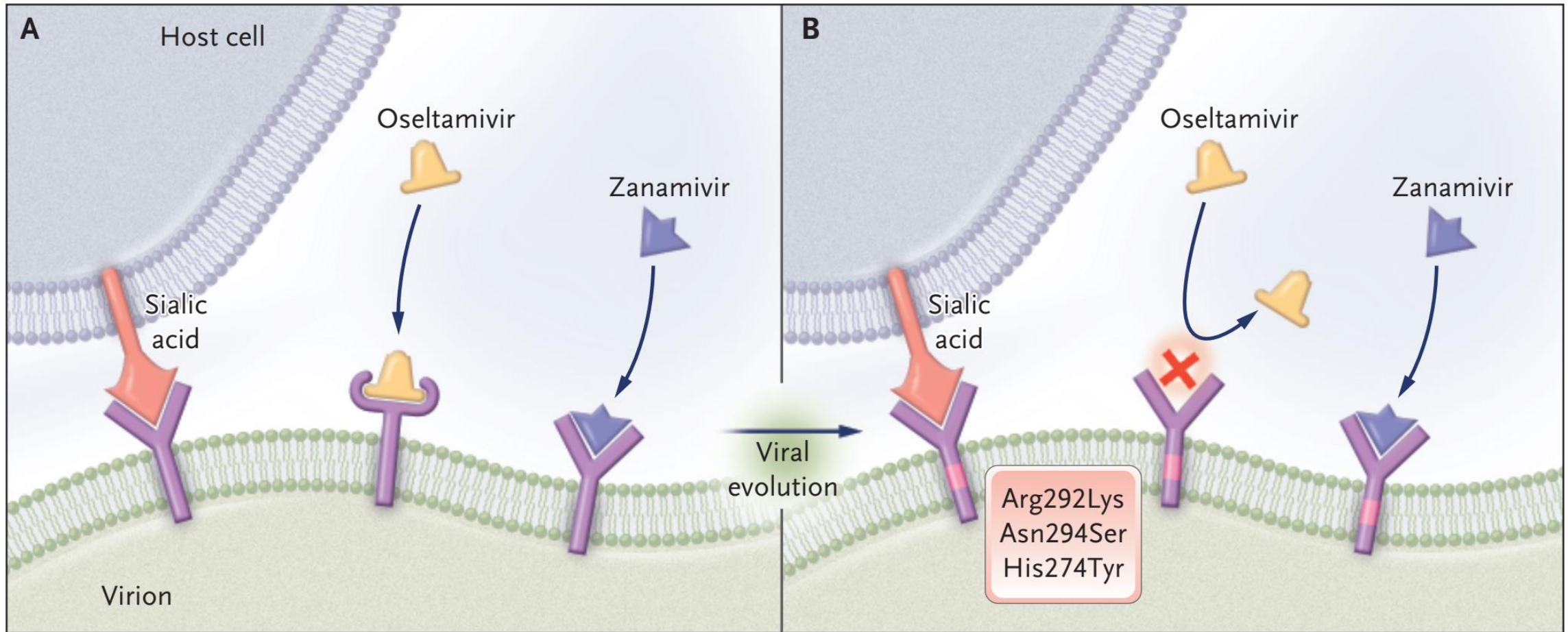
# 注意事項

- 已有流感病患在服用 Tamiflu 期間產生**癲癇和類似精神錯亂**的神經精神事件的報告，大多數為**小孩和青少年**。
- 極少數案例中，此類事件會導致意外傷害。Tamiflu對於這類事件的因果關係還未知，另外也有未服用 Tamiflu之流感病患產生此類事件之報告。
- 三個不同的大型流行病學研究證實，和未接受抗病毒藥物治療的流感患者相比較，接受 Tamiflu治療之流感患者發生神經精神事件的風險並未較高。
- 須嚴密地監測流感病患(特別是小孩和青少年)之不尋常行為之徵兆。

Drug class	Common neuropsychiatric side effects	Mechanism of neurotoxicity	Clinical relevance	Notes
Neuraminidase inhibitors	Irritability, psychosis, mania, more commonly in children	Unclear; evidence regarding MAO inhibition or monoaminergic modulation inconclusive	Contraindicated in children < 12 years old. Use in individuals with a history of psychiatric disturbances only if benefits clearly outweigh risk.	Relevant only for oseltamivir.

[1, 2]. Oseltamivir phosphate (OP) is an ethyl ester pro-drug requiring ester hydrolysis for conversion to the active form of the neuraminidase inhibitor oseltamivir carboxylate (OC). Oseltamivir inhibits human monoamine oxidase-A (MAO-A), which is related to excitatory behaviors. Regarding acute and chronic psychotic reactions, receptors such as GABA-A, GABA-B, N-methyl D-aspartate (NMDA), and Na<sup>+</sup>, and Ca<sup>2+</sup> channels are thought to be other candidates for investigation. Another study reported that oseltamivir sialylates a serum glycolipid that stimulates D2 dopaminergic receptor. This mechanism is related to abnormal behavior reported in some children taking oseltamivir. Unchanged oseltamivir phosphate is

# Oseltamivir resistance



# Zanamivir (Relenza) 瑞樂沙

- 乾粉吸入劑型，投與途徑為經口吸入呼吸道
- 約78%沉積於口咽部，約15%到達支氣管及肺
- 口服吸收生體可用率僅2%，無需考慮對全身性影響。
- 肝腎功能異常**不需**調整劑量
- 適用成人及兒童(> 5 歲)
- 使用: 每次兩劑，10mg bid \* 5 days



## 不建議使用吸入型 zanamivir 治療病人

流感肺炎需住院治療者

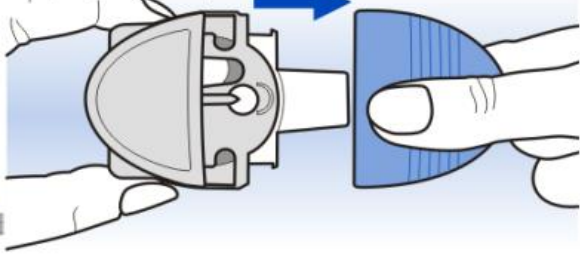
免疫不全病人流感快篩檢驗陽性

預期無法配合正確使用吸入型者

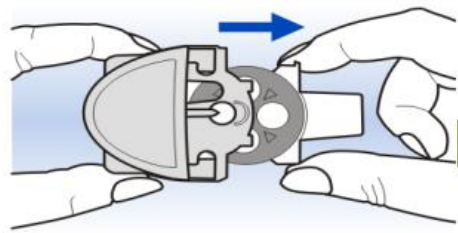
預期吸入粉末型藥物後可能會出現支氣管痙攣者(如 COPD 及氣喘病人)

# 瑞樂沙 Relenza 旋達碟使用步驟

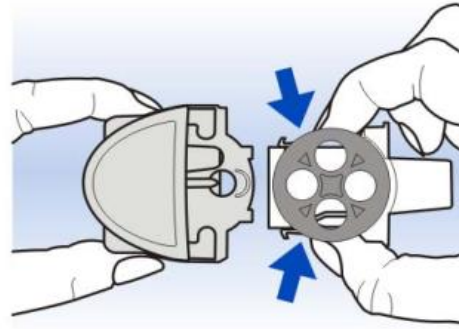
1. 移除藍色外蓋



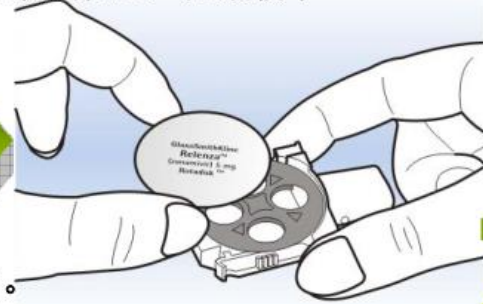
2. 抓住滑盤向外拉出，直到停下。



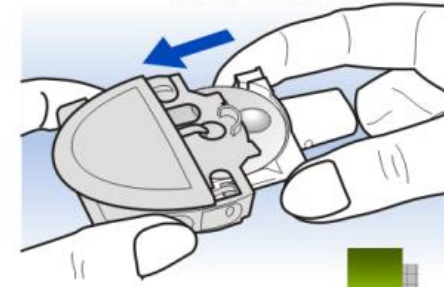
3. 輕壓白色滑盤兩側，將滑盤取出。



4. 將新的 RELENZA 放上轉盤，印刷面在上、泡殼朝下。



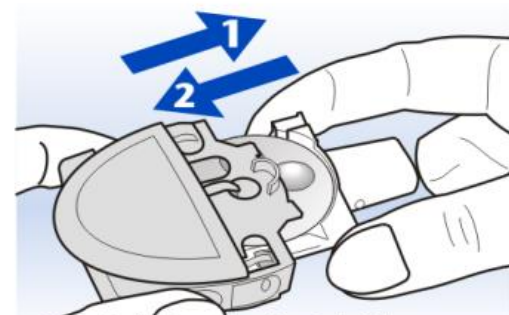
5. 將白色滑盤推回主體內



7. 吐氣後，將裝置吸嘴水平置入口中，吸入藥物。

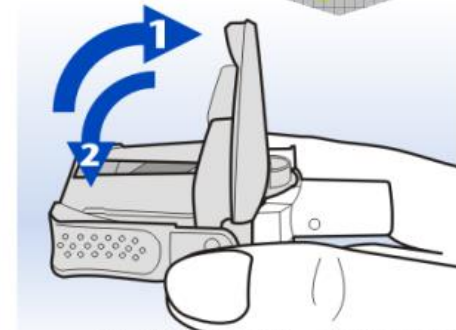


8. 將白色滑盤拉出在推回，可以轉換下個泡殼。



9. 使用完後記得套回藍色外殼，保持吸嘴乾淨。

6. 掀起上蓋，刺破泡殼。



# Peramivir (Rapiacta) 瑞貝塔

- 靜脈注射: 300mg/60ml, 單次滴注 >15分鐘
- 無法口服/吸入者可考慮使用此藥
- 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
- **腎功能**不良病患使用需調整劑量
- 副作用: 腹瀉、白血球下降
- 適用成人及一個月大以上兒童
- 使用: 成人單次300mg、小兒 10mg/kg; 每次最多不得超過 600mg



	Japan <sup>1</sup>	US <sup>2</sup>
CCr>50	300 mg once	600 mg once
Severe case	600 mg qd *5-10 days	
Ccr 30-50	100 mg /d	200 mg/d
Ccr 10-30	50 mg /d	100 mg/d
HD	審慎調整劑量	100 mg D1, then 100 mg 2hrs after HD

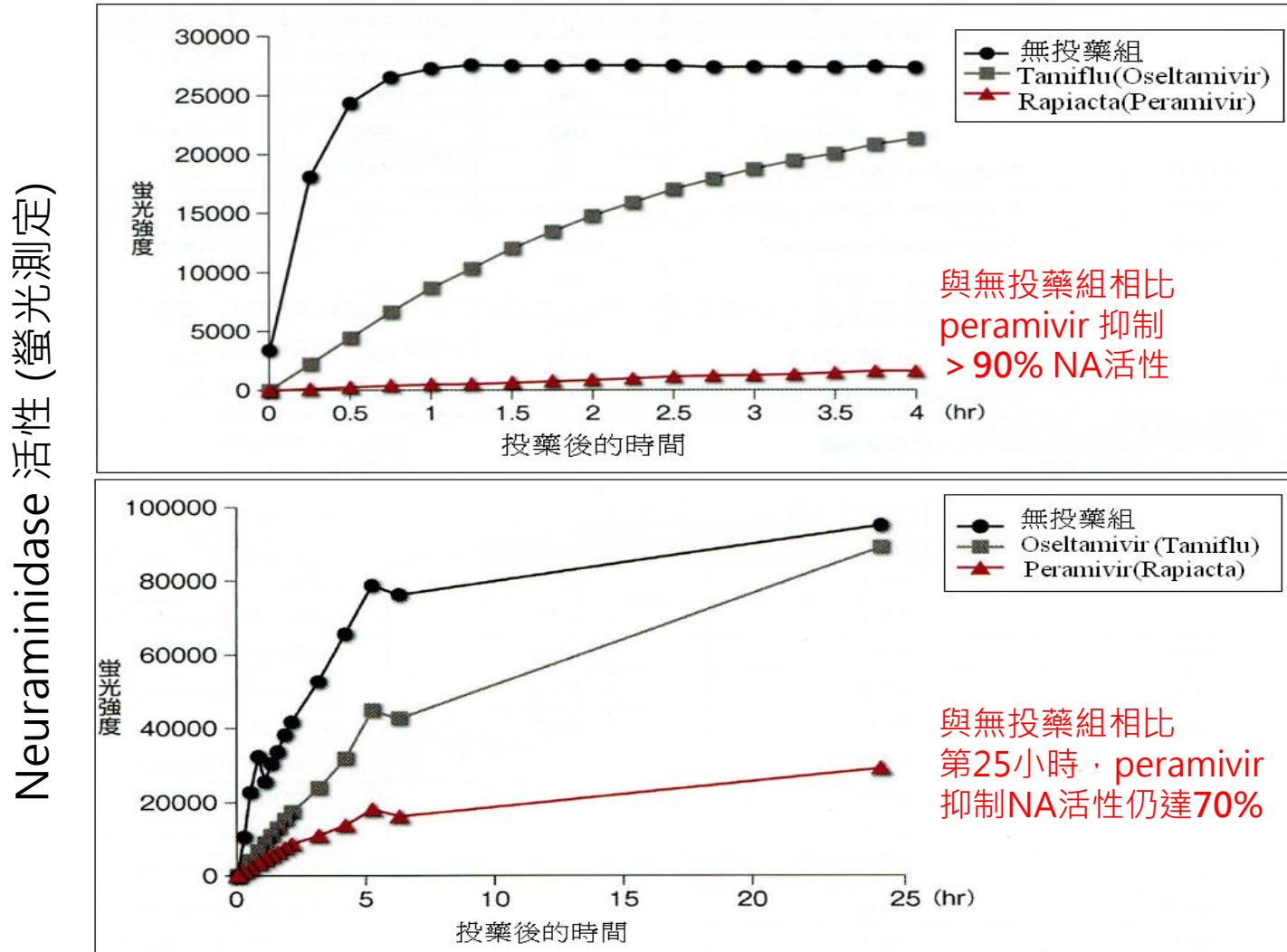


# Rapiacta<sup>®</sup>特點

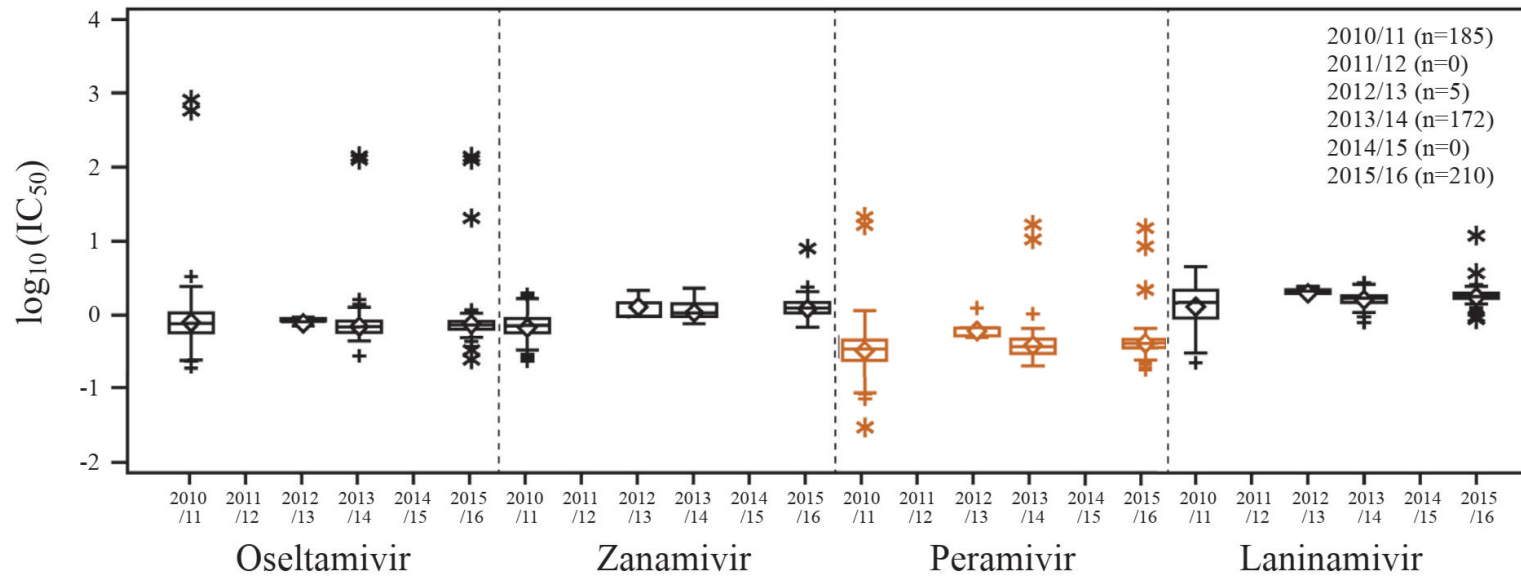
- 與神經胺酸酶(NA)高度結合，IC<sub>50</sub>較低
- 點滴靜脈注射一劑相當於傳統口服五天效果
- 更快退燒、緩解症狀及降低病毒量

# Peramivir 具有高度 Neuraminidase 結合活性 (in vitro)

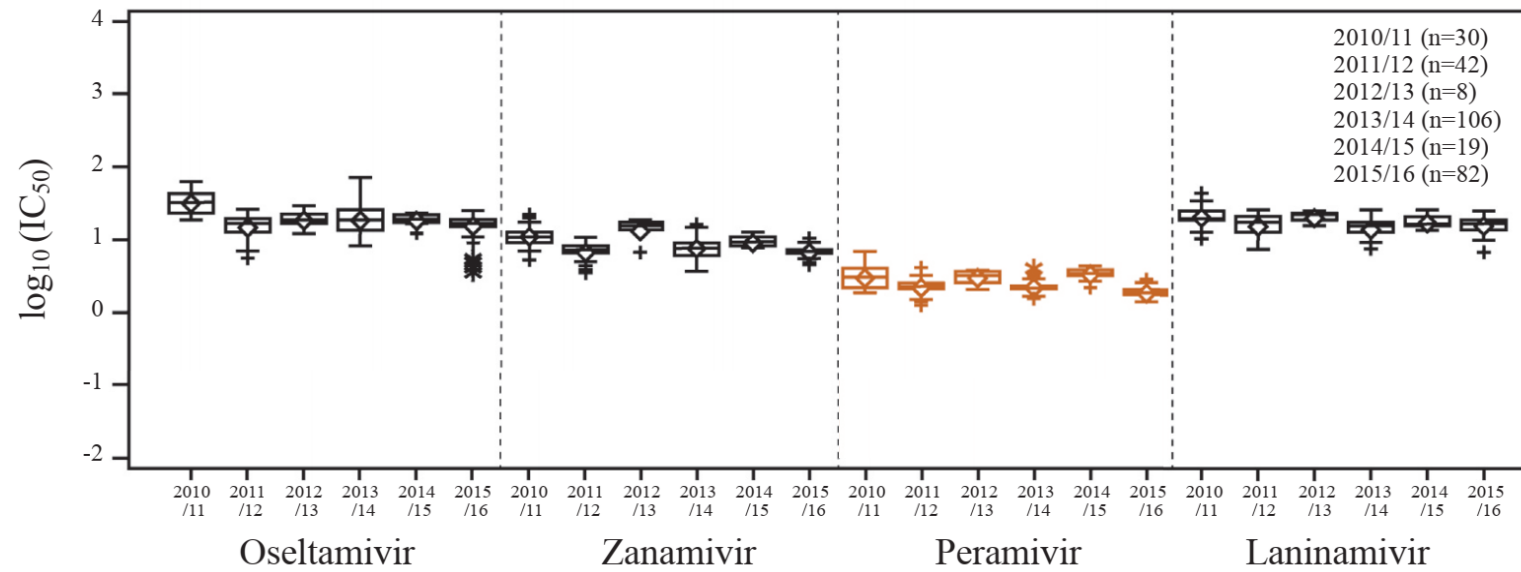
## Neuraminidase Inhibitors 與 Neuraminidase 的結合活性



A(H1N1)pdm09

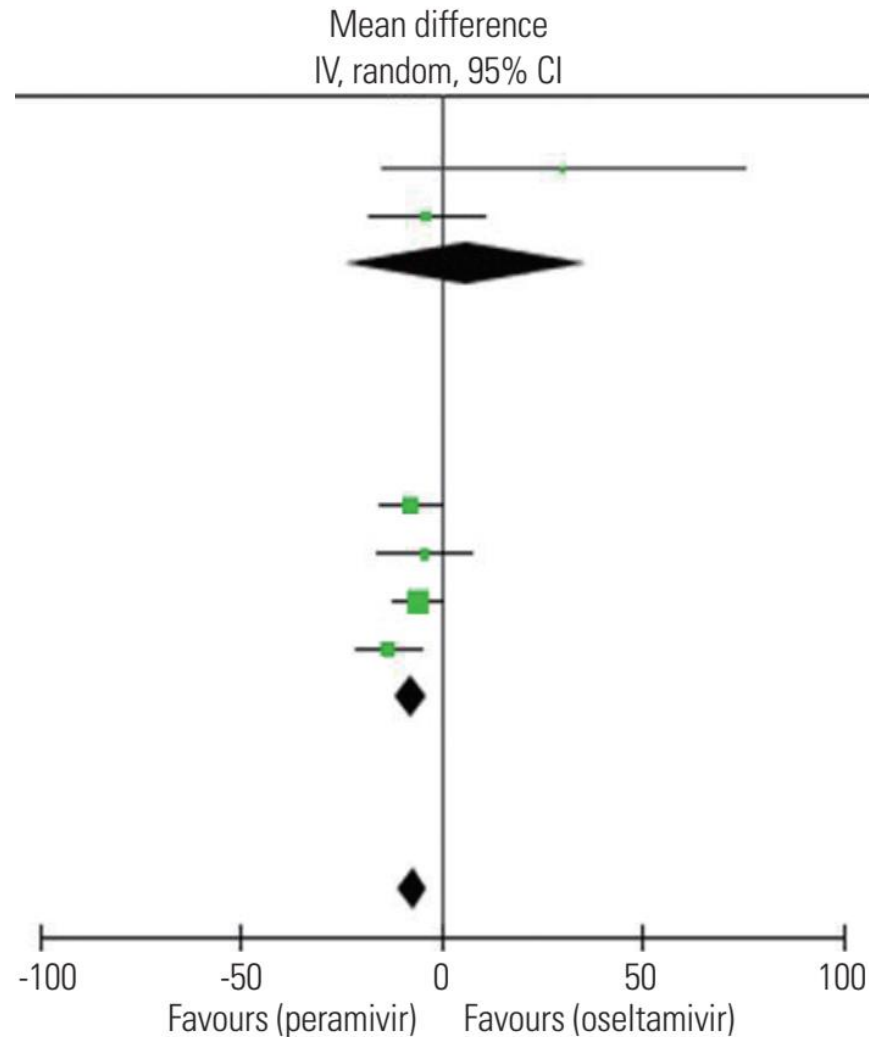


B



IC50: inhibitory concentration

# Comparison of Efficacy of Intravenous Peramivir and Oral Oseltamivir for the Treatment of Influenza : Systematic Review and Meta-Analysis



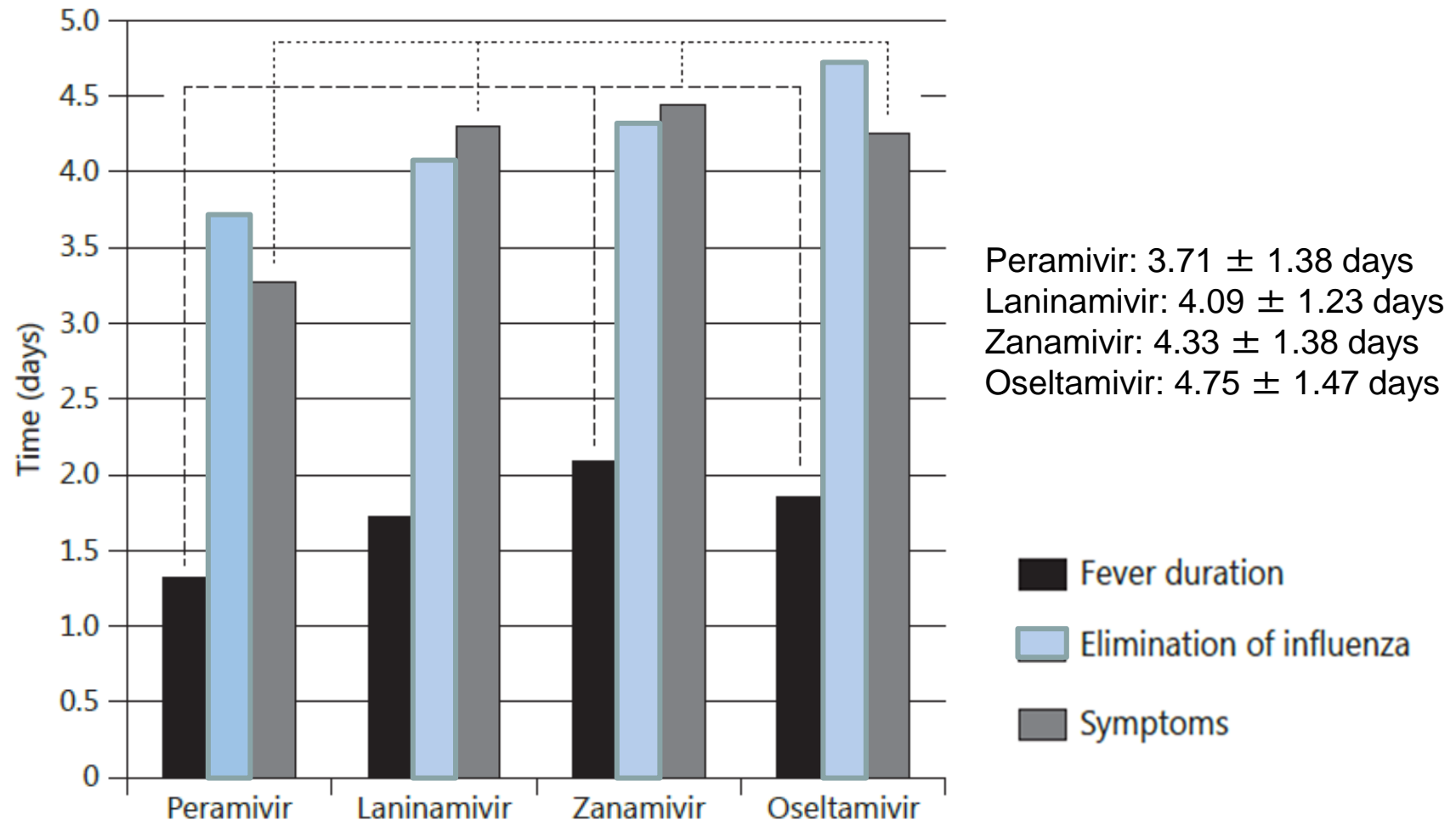
Peramivir vs. oseltamivir

**Time to alleviation of fever: - 7.17 hours**  
(95% CI -11.00 to -3.34)

Mortality, length of hospital stay, change in virus titer 48 hours after admission, and the incidence of adverse events not significantly different

# Time to eliminate the influenza virus

Peramivir tended to eliminate the virus sooner.



# Baloxavir marboxil (Xofluza) 紓伏效

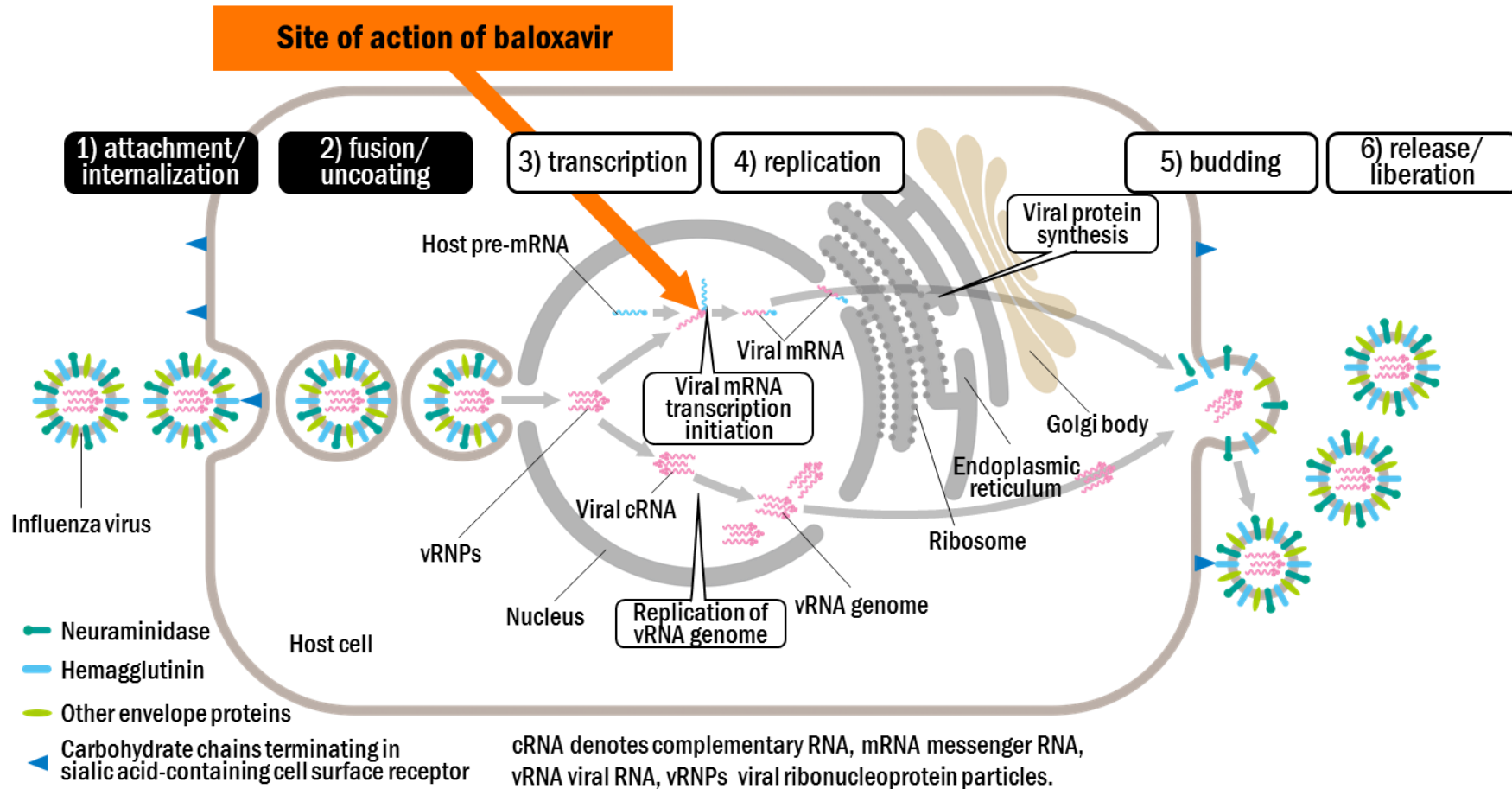
- 口服劑型 (20mg/tab) ， 僅需服用**單次劑量**
- 於2018年在日本及美國先後取得許可證上市的 Baloxavir ， 藉由抑制流感病毒的 **Cap 依賴型核酸內切酶(Cap dependent endonuclease)**破壞病毒在人體複製機制
- 適用成人及12歲以上兒童
- 副作用: 腹瀉 ， 噁心
- 肝腎功能: CCr>30, Child A-B無需調整劑量
- 使用:

40-80Kg	單次服用 40mg (2 tab)
>80Kg	單次服用 80mg (4 tab)



- 服藥時 ， 可與或不與食物併服 ， 但應避免和乳製品、高鈣飲品、含多價陽離子緩瀉劑、抗酸劑或口服補充劑(例如：鈣、鐵、鎂、硒或鋅)併服。

# Baloxavir: a cap-dependent endonuclease inhibitor that prevents viral replication

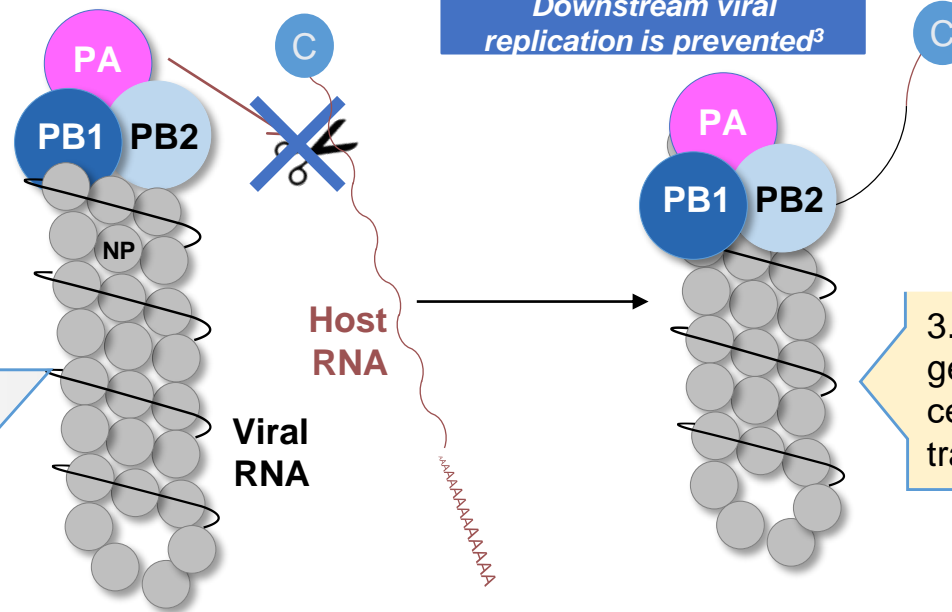


# Baloxavir is a novel influenza molecule that inhibits viral cap-dependent endonuclease activity

2. The PA subunit of the RNA polymerase complex possesses **cap-dependent endonuclease** activity – an influenza-specific enzyme that processes host pre-mRNAs to serve as primers for viral mRNA transcription by '**cap-snatching**'<sup>2</sup>

1. The influenza viral **RNA polymerase complex** consists of:

- viral RNA segments
- multiple NP molecules
- a single, trimeric polymerase complex comprising PA, PB1 and PB2 subunits<sup>1,2</sup>



3. Transcription of the viral genome starts with the cellular 'cap' as a primer to transcribe viral mRNA

NP: nucleoprotein

1. Eisfeld et al. Nat Rev Microbiol 2015

2. Reich S., et al. Nature. 2014 Dec 18;516(7531):361-6

3. Noshi T., et al. Antiviral Res. 2018 Dec;160:109-117



# Baloxavir 特點

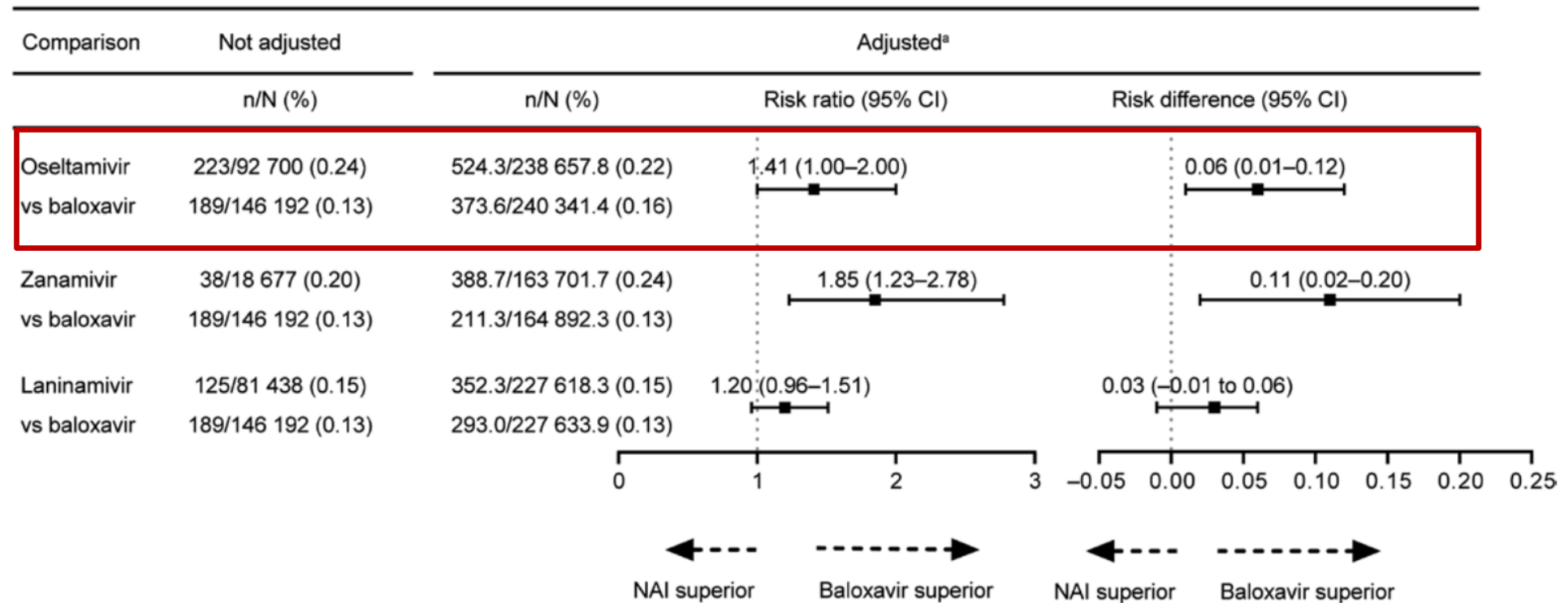
一般流感病患 <sup>1</sup>	流感高危險群病患 <sup>2</sup>	流感預防 <sup>3</sup>
<ul style="list-style-type: none"><li>• 單次口服即完成療程</li><li>• 快速停止排出病毒及降低病毒量</li><li>• 快速緩解流感症狀及退燒</li><li>• 安全性與安慰劑相當</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 症狀改善所需時間與Oseltamivir相當</li><li>• 顯著較Oseltamivir快2天停止排出病毒</li><li>• 顯著較安慰劑降低流感併發症發生率</li><li>• 安全性與安慰劑相當</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 可預防暴露後罹患流感風險達86%</li><li>• 對兒童、成人、是否具高危險因子、是否接種過疫苗，預防流感之效果皆相當</li><li>• 安全性與安慰劑相當</li></ul>

1. Hayden et al. N Engl J Med. 2018 Sep 6;379(10):913-923

2. Ison MG et al. Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):1204-1214.

3. Ikematsu H, et al. N Engl J Med. 2020 doi: 10.1056/NEJMoa1915341.

# Comparison of Hospitalization Incidence in Influenza Outpatients Treated With Baloxavir Marboxil or Neuraminidase Inhibitors: A Health Insurance Claims Database Study



The incidence of hospitalization was greater in the oseltamivir group than in the baloxavir group. RR 1.41 [1.00-2.00]

# Clinical outcomes of baloxavir versus oseltamivir in patients hospitalized with influenza A

	Baloxavir (n = 359)	Oseltamivir (n = 431)	P
Hypoxia resolution, n (%)	n = 273 224 (82.051)	n = 348 263 (75.575)	0.052 <sup>a</sup>
Hours from antiviral to hypoxia resolution, median (IQR)	n = 273 51.717 (25.3–89.317)	n = 348 71.95 (37.463–123)	<0.001 <sup>b</sup>
Fever resolution, n (%)	n = 265 262 (98.868)	n = 314 306 (97.452)	0.241 <sup>c</sup>
Hours from antiviral to fever resolution, median (IQR)	n = 265 25.067 (8.5–40.183)	n = 314 25.275 (11.204–41.492)	0.501 <sup>b</sup>
LOS (days), median (IQR)	4 (3–6)	5 (3–6)	0.45 <sup>b</sup>
ICU LOS (days), median (IQR)	n = 50 2 (1–4)	n = 52 3 (2–5)	0.44 <sup>b</sup>
30 day all-cause mortality, n (%)	12 (3.343)	26 (6.032)	0.079 <sup>c</sup>

- **Patients who received baloxavir had a significantly faster time to hypoxia resolution**

## Subgroup of patients who received therapy within 48 h of symptom onset

	baloxavir (n = 190)	oseltamivir (n = 232)	P
Hypoxia resolution, n (%)	n = 138 117 (84.783)	n = 183 141 (77.049)	0.084 <sup>a</sup>
Hours from antiviral to hypoxia resolution, median (IQR)	n = 138 47.025 (22.146–86.433)	n = 183 71.9 (33.925–124.733)	<0.001 <sup>b</sup>
Fever resolution, n (%)	n = 155 154 (99.355)	n = 188 184 (97.872)	0.383 <sup>c</sup>
Hours from antiviral to fever resolution, median (IQR)	n = 155 25.183 (8.85–40.117)	n = 188 24.075 (10.158–39.175)	0.934 <sup>b</sup>
LOS (days), median (IQR)	4 (3–6)	5 (3–6)	0.47 <sup>b</sup>
ICU LOS (days), median (IQR)	n = 24 3 (1–4.25)	n = 28 3 (2–4.25)	0.948 <sup>b</sup>
30 day all-cause mortality, n (%)	3 (1.579)	14 (6.034)	0.024 <sup>c</sup>

- **Baloxavir was associated with a significantly reduced 30 day all-cause mortality rate and time from antiviral to hypoxia resolution compared with oseltamivir**

# 台灣感染症醫學會-抗流感病毒藥物使用建議

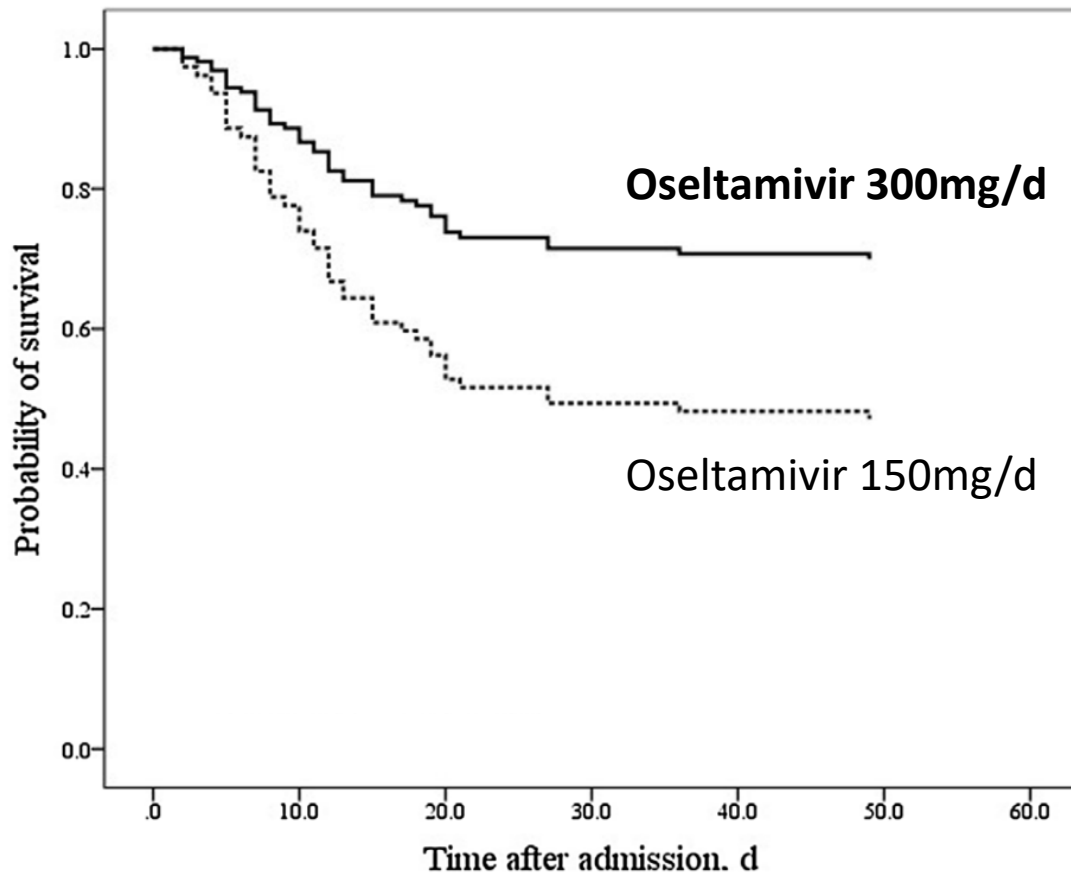
藥物	Oseltamivir Capsule		Oseltamivir Oral Suspension		Zanamivir		Peramivir		Baloxavir Marboxil	
使用方式	吞服/無法吞服者(如需使用鼻胃管者)則打開膠囊泡水或糖漿服用		經調配後服用		經口吸入		單次點滴靜脈注射 15分鐘以上		單次口服	
適用年齡	成人及兒童(含足月新生兒)		成人及兒童(含足月新生兒)		5歲(含)以上		小兒(早產兒及新生兒除外)及成人		成人和青少年(12歲以上)	
標準治療劑量	輕症	重症	輕症	重症	輕症	重症	輕症	重症	輕症	重症
	13歲以下依體重調整劑量； 13歲(含)以上或體重40kg以上者75mg BID		40kg以下兒童依體重調整劑量； 40kg以上兒童或成年人及青少年為75mg BID		10mg BID	不建議使用	成人單次300mg 小兒10mg/kg	成人600mg QD	≥40至<80kg單次服用40mg； ≥80kg單次服用80mg	現無臨床數據
標準療程	5天	5天	5天	現無臨床數據	5天		單次	可依症狀連續多日反覆投予	單次	
自費價格	124*2*5 = 1240						1750	3500* days	900*2 = 1800	

# 台灣感染症醫學會-抗流感病毒藥物使用建議

## 預防性抗流感藥物使用對象、劑量與療程

藥物	Oseltamivir Capsule	Zanamivir	Baloxavir Marboxil
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	口服
適用年齡	成人及兒童 (含足月新生兒)	5 歲(含)以上	成人和青少年 (12 歲以上)
建議療程	<ul style="list-style-type: none"><li>• 非群突發狀況下,建議使用七天</li><li>• 群突發狀況下建議使用 14 天或直至最後一位病患發生症狀起七天後</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 非群突發狀況下,建議使用七天</li><li>• 群突發狀況下建議使用 14 天或直至最後一位病患發生症狀起七天後</li></ul>	單次口服
建議劑量	13 歲以下依體重調整劑量；13 歲(含)以上或體重 40kg 以上者 75mg QD	10mg QD	≥ 40 至 <80kg 單次服用 40mg； ≥80kg 單次服用 80mg

# Influenza A-associated severe pneumonia in hospitalized patients: Risk factors and NAI treatments



Variables	Oseltamivir (n=122)	Peramivir (n=40)	Oseltamivir + Peramivir (n=29)	P values
<b>Demographics</b>				
Age	64 (48.8-77)	67 (46.3-72.8)	66 (57-73)	.839
Male (%)	81 (66.4)	32 (80.0)	18 (62.1)	.196
Comorbidity (%)	84 (68.9)	26 (65.0)	18 (62.1)	.748
Oseltamivir administered ≤48h (%)	6 (4.9)	1 (2.5)	0 (0)	.243
SOFA score	7 (6-8)	7 (6-8.5)	7 (7-8.5)	.574
<b>Outcomes</b>				
60-day mortality, n (%)	49 (40.2)	15 (37.5)	9 (31.0)	.658

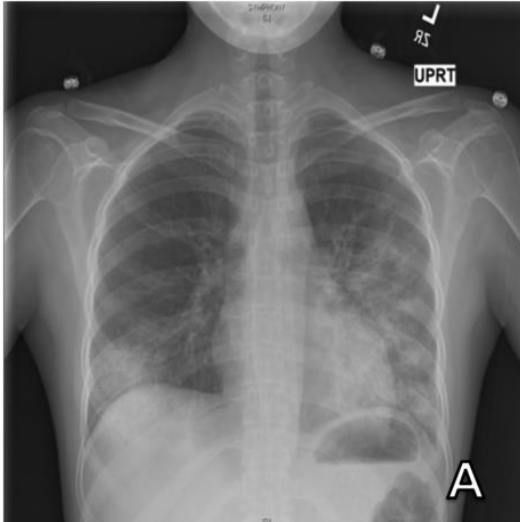
## Combination treatment with the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir marboxil and a neuraminidase inhibitor in a mouse model of influenza A virus infection

Combination treatment with **baloxavir acid** and **oseltamivir acid** in vitro and **baloxavir marboxil** and **oseltamivir phosphate** in mice produced **synergistic responses** against influenza virus infections, suggesting that treating humans with the combination may be beneficial.

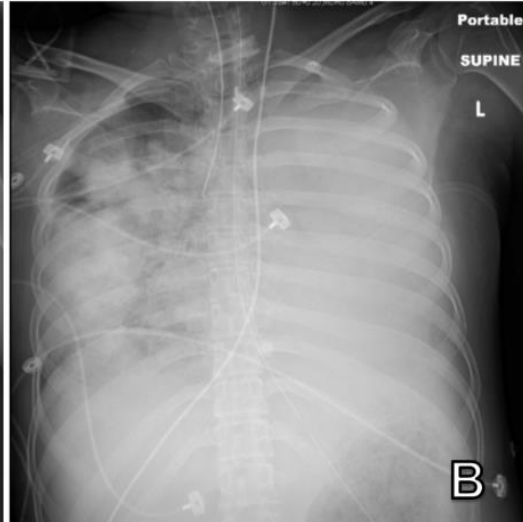


# Oseltamivir and baloxavir: Dual treatment for rapidly developing ARDS on a patient with renal disease

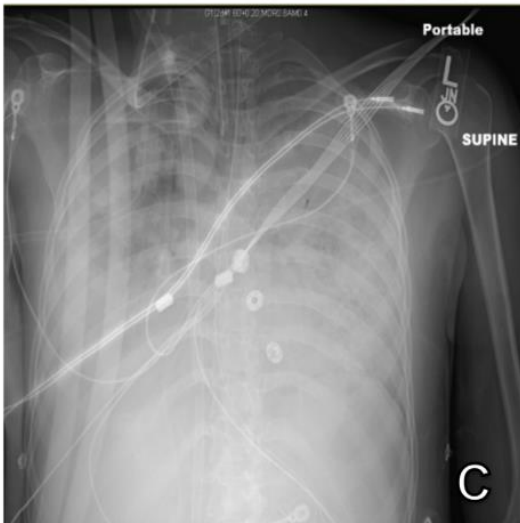
Admission



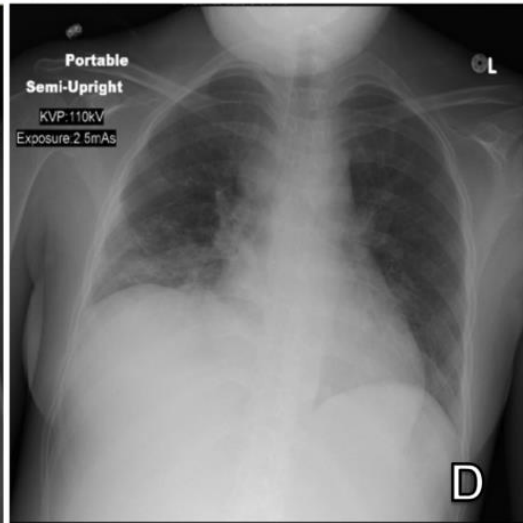
Intubated



- **Oseltamivir** renally adjusted dosage (CrCl 14 mL/min) , then double dose oseltamivir
- **Baloxavir** 40 mg every 72 h for three doses
- **Methylprednisolone** \*4 days with a cumulative dose of 1125 mg

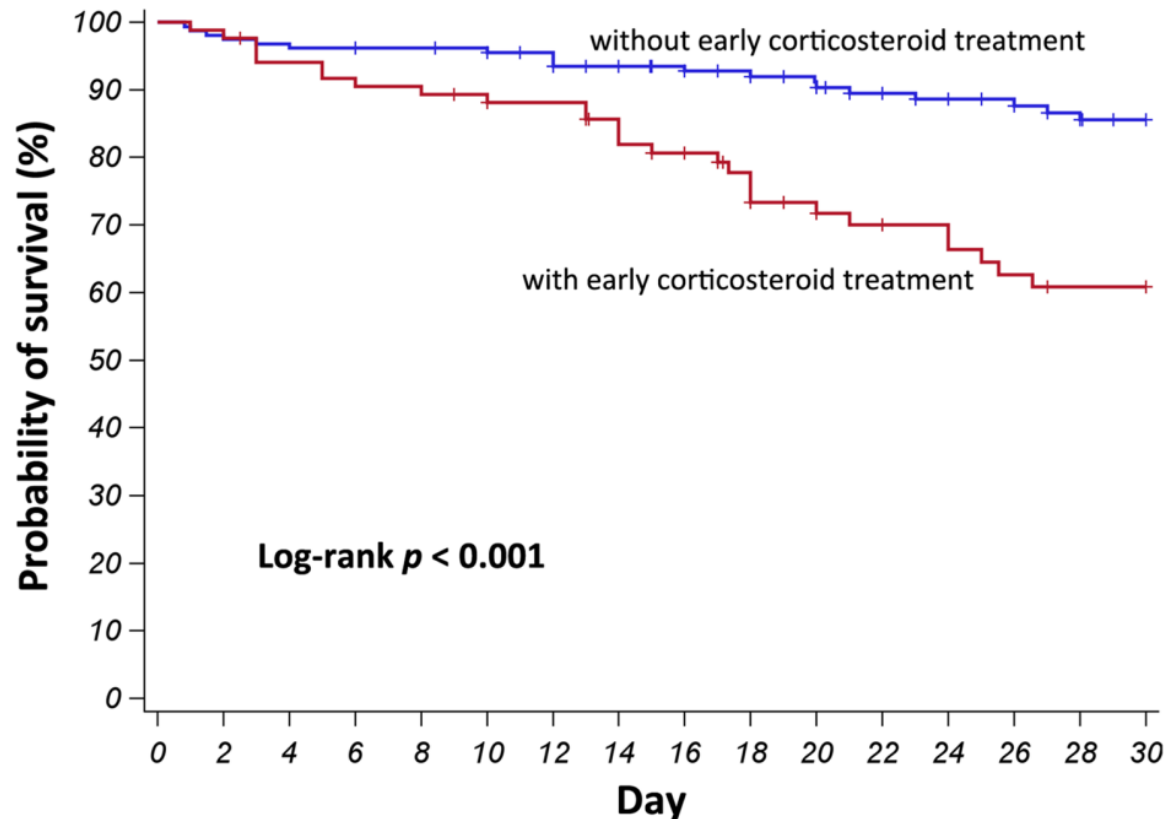
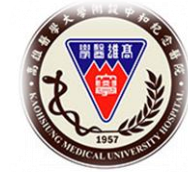


ECMO



Extubated

# Impact of corticosteroid treatment on clinical outcomes of influenza-associated ARDS: a nationwide multicenter study

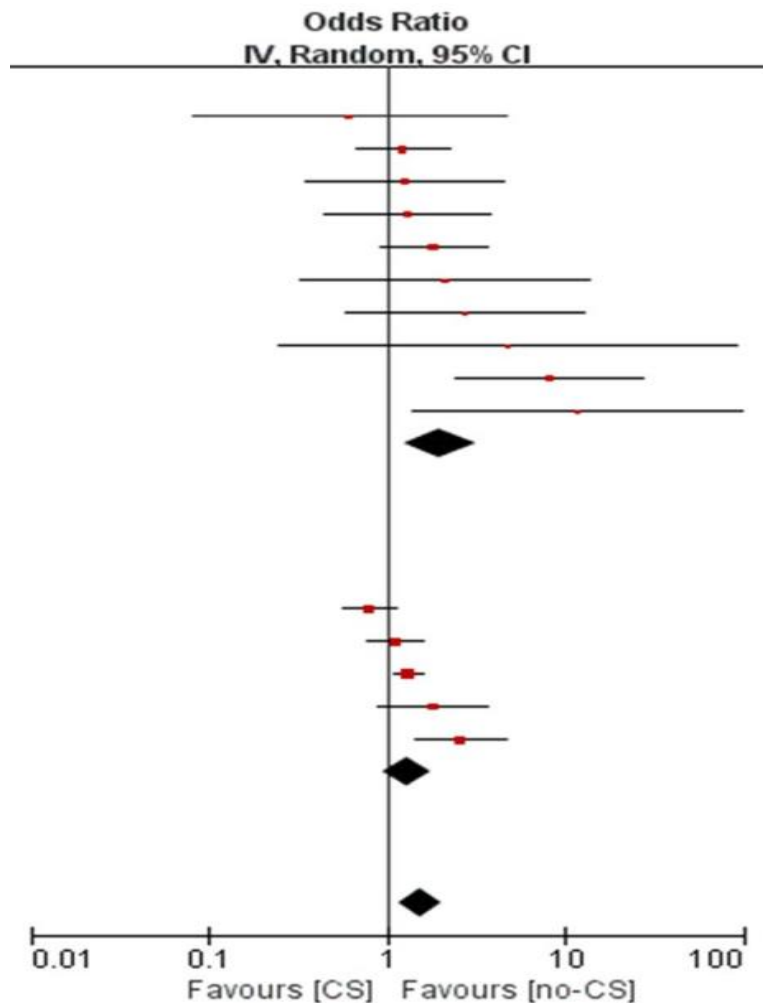


## No. at risk

No early CS	156	152	151	149	149	147	140	135	124	116	110	102	97	88	76	68
Early CS	85	83	79	77	75	74	72	65	60	51	43	40	36	34	32	31

- Early corticosteroid treatment was associated with a significantly **increased hospital mortality** in adult patients with influenza-associated ARDS.

# Use of corticosteroids in influenza-associated acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia: a systemic review and meta-analysis



- The meta-analysis results showed that corticosteroid therapy was associated with significantly higher mortality (OR 1.53, 95% CI [1.16, 2.01]) and incidence of nosocomial infection (OR 3.15, 95% CI [1.54, 6.45])
- Current data do **not support the routine use of corticosteroids** in patients with influenza severe pneumonia or ARDS.

# Co-infections with Influenza

- Bacterial pneumonia- *S. pneumoniae* , *Staphylococcus aureus*
- Invasive **Aspergillosis**
- **SARS-CoV-2**
  - Influenza and COVID-19 have **overlapping** signs and symptoms
  - Co-infection should be considered, particularly in hospitalized patients with severe respiratory disease
  - **Testing** can help distinguish; positive SARS-CoV-2 test result does not preclude influenza virus infection

# FLU or COVID-19?

## SYMPTOMS OF FLU OR COVID



FEVER OR CHILLS



SORE THROAT



CONGESTION OR RUNNY NOSE



HEADACHE



FATIGUE AND/OR MUSCLE OR BODY ACHES



COUGH

## SYMPTOMS OF COVID



NEW LOSS OF TASTE OR SMELL



NAUSEA, VOMITING OR DIARRHEA



SHORTNESS OF BREATH OR DIFFICULTY BREATHING



AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY

## Influenza Virus



Flu

## SARS-CoV-2



COVID-19

### Virus Properties

- 4 strains, multiple subtypes
- (-) strand, segmented RNA genome
- HA and NA surface proteins
- Enveloped

- 1 strain
- (+) strand, non-segmented RNA genome
- Spike (S) protein
- Enveloped

### Incubation

1-4 days

2-14+ days

### Cases in the U.S.

35.5M

(Estimated prevalence from Nov 2018 - Feb 2019)

8.6M

(Confirmed cases from Jan 2020 - Oct 2020)

### Fatality Rate

0.096%

(Deaths/estimated prevalence from Nov 2018- Feb 2019)

2.6%

(Deaths/confirmed cases from Jan 2020 - Oct 2020)

### Treatment

- Supportive Care
- Antiviral Medication
- Seasonal Flu Vaccine

Supportive Care

Thank you for your attention