

流感:藥物治療與抗藥性

陳柏齡

成大醫院感染科

感染管制中心



大綱

- 抗流感病毒藥物機轉
- 抗流感病毒藥物種類
- 抗流感病毒藥物臨床實證
- 新型流感藥物介紹
- 台灣公費流感藥物開立原則

流感藥物機轉分類

M2 protein inhibitor

Neuraminidase inhibitor

– **Oseltamivir / Zanamivir / Peramivir**

RNA polymerase inhibitor

– **Favipiravir (Avigon)**

Cap-dependent endonuclease inhibitor

神經胺酸酶抑制劑



克流感 (Oseltamivir)

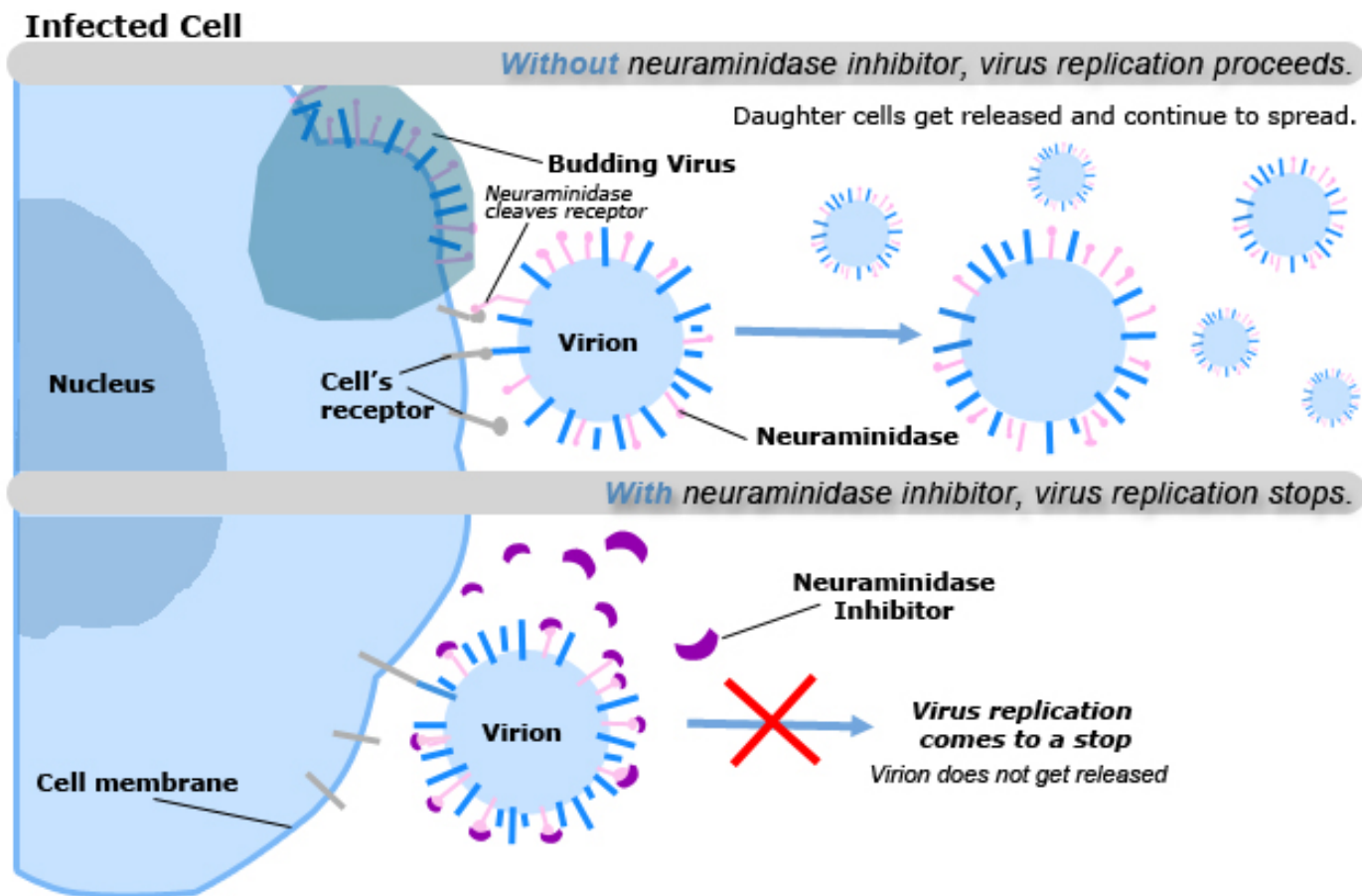


瑞樂沙 (Zanamivir)



Rapiacta (Peramivir)

神經胺酸酶抑制劑作用機轉



抑制neuraminidase的活性, 造成病毒聚集無法釋出

神經胺酸酶抑制劑比較

	克流感 (Osetelmivir)	瑞樂沙 (Zanamivir)	瑞貝塔Rapiacta (Peramivir)
劑型	口服	噴劑	針劑
使用時機	發病48小時內	發病48小時內	發病48小時內
副作用	噁心、嘔吐	氣喘	腹瀉、白血球下降
注意事項	小於一歲目前尚無臨床資料，若有需要依年齡減量使用	不建議無法配合吸入患者使用	病人無法配合口服或吸入時評估使用

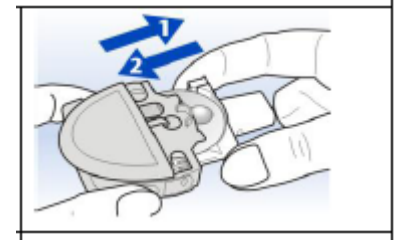
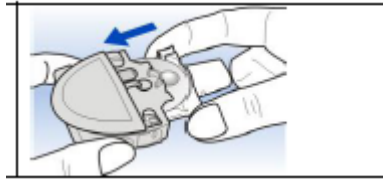
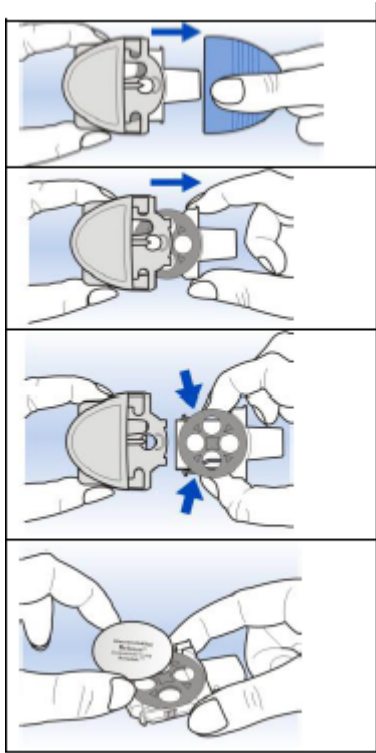
瑞樂沙 (Zanamivir)

- 流行性感冒病毒的複製作用局限於呼吸道的表面上皮。
- 投藥後zanamivir會以極高的濃度廣泛地沉積在整個呼吸道中，主要的兩個藥物沉積部位為口咽及肺部
- 肝、腎衰竭患者不須調整劑量
- 使用對象
 - － 五歲以上
 - － 第一孕期(妊娠的最初三個月)病人須經醫師評估潛在效益超越胎兒可能面臨的任何風險。

瑞樂沙 (Zanamivir) 使用注意事項

- 可能副作用
 - 支氣管痙攣及(或)呼吸功能降低
 - 神經系統與行為方面:癲癇、幻覺、譫妄及異常行為
- 準備將其他吸入用藥(如速效性支氣管擴張劑)和RELENZA同時使用的患者，應建議其先使用該藥再使用RELENZA
- RELENZA吸入用粉劑不宜利用霧化器或呼吸器吸入

瑞樂沙 (Zanamivir) 使用步驟



Rapiacta (Peramivir)

- 適用對象
 - 小兒（早產兒與新生兒除外）與成人
 - 昏迷等原因無法吞服克流感或吸入瑞樂沙等藥劑
- 通常投與Peramivir 300mg，單次點滴靜脈注射15分鐘以上。因併發症等可能有惡化之虞的病患，1天1次600mg，單次點滴靜脈注射15分鐘以上，可依症狀連續多日反覆投與。

提供新型A型流感通報病例使用，且需由醫院申請並經醫療網指揮官同意

抗流感病毒藥物使用劑量

- 治療
 - Ostelmir: 75 mg bid x 5 days
 - Zanamivir: 10 mg bid x 5 days
 - Peramivir 300mg IV single dose
- 重症
 - 可考慮Ostelmir: 150 mg bid 或 Peramivir 600mg IV q12h
- 預防
 - Ostelmir: 75 mg QD
 - Zanamivir: 10 mg QD

克流感被爆只是感冒藥

2014年04月11日 [f 讚](#) {114} [g+ 讚](#) {1}

英國

邱俊吉、張渝萍／綜合報導

國際知名的醫學研究團隊昨踢爆，羅氏大藥廠的「克流感」（Tamiflu）效果就和鎮痛解熱藥差不多，批判指英美等國花大錢囤藥，根本是浪費。

帶來多種副作用

對此，我國疾管署表示，克流感可減少因流感造成的住院與死亡，國內醫師也表示此評鑑結果有缺點，對此研究參考即可。

實證醫學非營利機構考科藍合作組織（The Cochrane Collaboration）與《英國醫學期刊》（BMJ）昨表示，他們分析發現，克流感可將流感症狀自7天減為6.3天，孩童則可減為5.8天，和普拿疼伏冒等主成分為撲熱息痛的感冒藥效果差不多，但可能帶來頭痛、腎臟問題、血糖飆高、噁心嘔吐等副作用。

克流感宣稱可預防肺炎等併發症，但研究團隊指根本「沒有明顯效果」，也「無法證明」可防範流感疫情爆發。但羅氏藥廠反駁，稱是研究團隊用錯誤的統計數據，研究方式不對。

流感病人有必要用抗病毒藥物嗎？





Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children (Review)

- 分析**107**個臨床研究, 共**24,251**個病人
- **Oseltamivir**對於成人流感症狀緩解提早**16.8**小時, 健康小孩成人流感症狀緩解提早**29**小時
- **Zanamivir**對於成人流感症狀緩解提早**0.6**天, 小孩則無差別
- **Oseltamivir**並沒有減少住院比例; **zanamivir**無相關報告

- Oseltamivir治療減少肺炎1%; zanamivir無差別; zanamivir預防投藥減少肺炎0.32%
- Zanamivir治療減少bronchitis 1.80%
- Oseltamivir和zanamivir預防性投藥可以減少有症狀的流感發生

Jefferson等人總結oseltamivir和zanamivir對於緩解病人症狀效果有限

Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data

- 觀察性研究統合分析29,243名在2009年H1N1流感大流行期間住院的病人，**發現**流感住院病人服用抗病毒藥劑能減少死亡

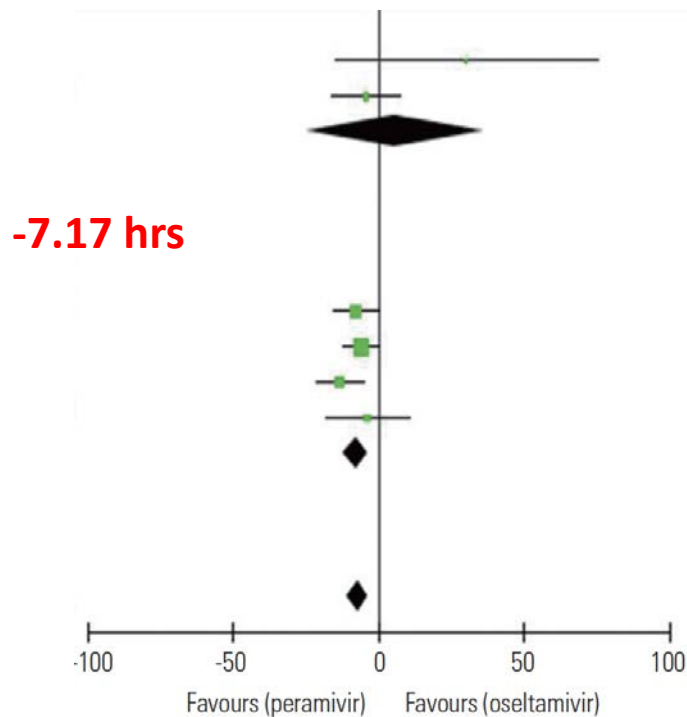
Lancet Respir Med 2014; 2: 395–404

Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta analysis of randomised controlled trials

- 統合分析隨機分配試驗中4,328名病人，發現成年流感病人服用抗病毒藥劑能縮短症狀、降低下呼吸道感染以及住院風險
- Oseltamivir增加腸胃道副作用的風險, 但神經學副作用則無明顯差別

Intravenous Peramivir 和 Oral Oseltamivir 臨床療效比較

- Peramivir退燒時間較快



死亡率, 住院時間, 病毒量變化以及副作用發生率兩者無差異

Clinical Effectiveness of Peramivir in Comparison with Other Neuraminidase Inhibitors in Pediatric Influenza Patients

- 223 influenza patients (≤ 18 years)
- Between February and April 2011
- Peramivir vs other Neuraminidase inhibitors
- <10 -year-old group (Peramivir vs Oseltamivir) and 5–18-year-old group (Peramivir vs Zanamivir)

Groups		Therapy	Number of patients	Median age in months (range)	Duration of fever before treatment, median day (range)	Duration of fever after treatment, median day (range)	P value
Influenza type	Ages (years)						
Influenza A	0-9	Oseltamivir	83	51 (3-118)	1 (0-2)	2 (0-6)	0.4499
		Peramivir	22	41.5 (2-106)	1 (0-2)	1.5 (1-3)	
Influenza B	0-9	Oseltamivir	41	81 (25-118)	1 (0-2)	2 (0-4)	0.6435
		Peramivir	13	75 (10-118)	0 (0-2)	2 (1-4)	
Influenza A	5-18	Laninamivir	1	80 (80-80)	0 (0-0)	1 (1-1)	Not performed
		Peramivir	15	94 (72-219)	1 (0-2)	1 (1-2)	
		Zanamivir	18	34.5 (69-198)	1 (0-2)	2 (0-3)	
Influenza B	5-18	Laninamivir	13	134 (91-164)	0 (0-2)	3 (1-5)	0.0097*
		Peramivir	13	98 (63-167)	1 (0-1)	1 (1-4)	
		Zanamivir	20	120 (87-179)	0 (0-2)	2 (0-4)	

Peramivir治療A型流感病人比Zanamivir治療病人退燒時間快一天
Peramivir治療B型流感病人比Laninamivir治療病人退燒時間快二天

Comparison of the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir against influenza virus infection in children

- 結論
 - Oseltamivir 和 zanamivir 治療兒童流感(H1N1 & H3N2)病人平均退燒時間兩者無統計差異



Efficacy and Safety of Intravenous Peramivir Compared With Oseltamivir in High-Risk Patients Infected With Influenza A and B Viruses: A Multicenter Randomized Controlled Study

- 比較Peramivir和Oseltamivir治療高風險族群A型及B型流感病人
- 結論
 - Peramivir和Oseltamivir兩者療效相當

高風險族群接受

Neuraminidase inhibitors 治療具有臨床好處

- 2歲以下幼兒
- 65歲以上老人
- 慢性疾病
- 免疫功能不全
- 孕婦或最近兩週內生產的產婦
- 19歲以下長期接受aspirin治療
- 病態肥胖
- 護理之家或機構住民
- Native Americans (including Alaska Natives)

流感抗病毒藥物的限制

- 可用藥物有限
- 流感病毒抗藥性的產生
- 大部分流感症狀短暫而且有自限性(**self-limited**)

警鐘響起

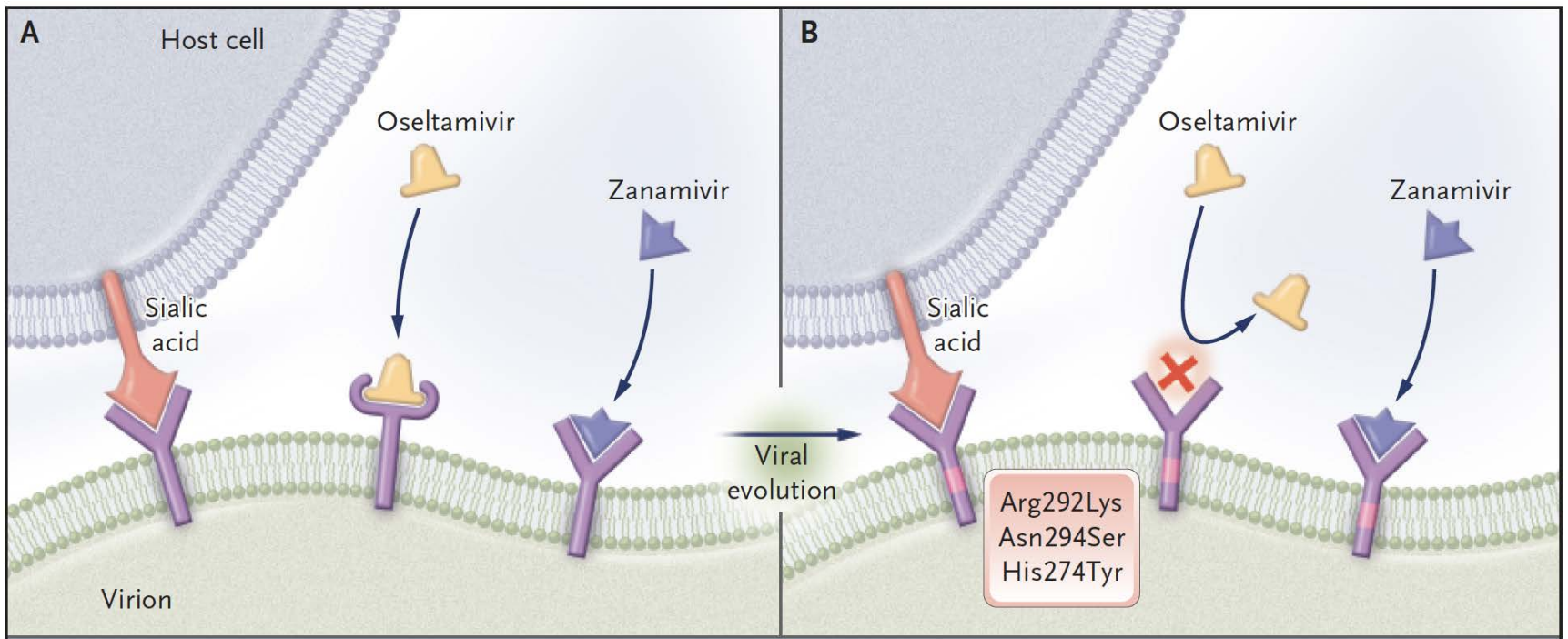
Oseltamivir抗藥性H1N1菌株的出現

- 流行於2007-2008北半球流感季節
- 病毒的neuraminidase自然產生突變, 使得oseltamivir不易與neuraminidase active site結合
- 當次流行病毒株對於zanamivir及adamantanes仍具有感受性

流感神經胺酸酶抑制劑抗藥性機轉

- 病毒的血清凝集素或神經胺酸酶產生突變
- 病毒突變株並不會降低病毒的生存能力 (fitness) 及傳染力 (transmissibility)
- 2007-2008 H1N1 流行於北半球的病毒株帶有神經胺酸酶 His274Tyr 突變的比例為 10%~70%，2008-2009 年美國 H1N1 突變比例高達 98%

Oseltamivir抗藥性機制



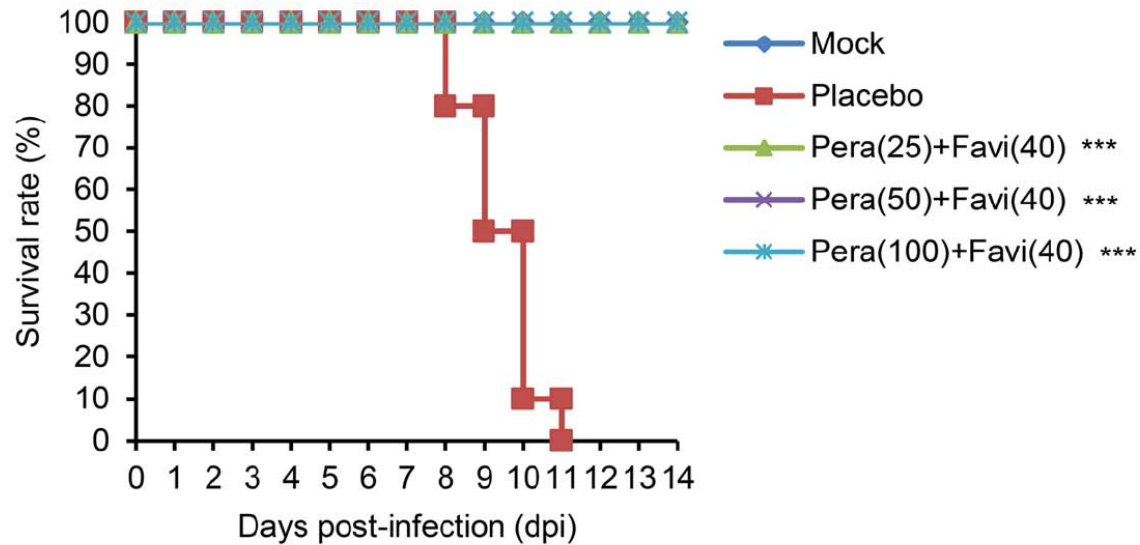
Oseltamivir抗藥性病毒株近三年監測的結果比例不高

- 美國CDC
 - 2015-2016 少部分H1N1病毒株有oseltamivir抗藥性
 - 2016-2017 無oseltamivir resistance

因應策略

- 流感疫苗預防注射
- 早期診斷並及早使用有效抗病毒藥物
- 合併不同機制抗病毒藥物使用
- 新機轉抗病毒藥物治療

Peramivir 合併 Faviripavir 治療 2009 pandemic influenza A (H1N1) 感染小鼠



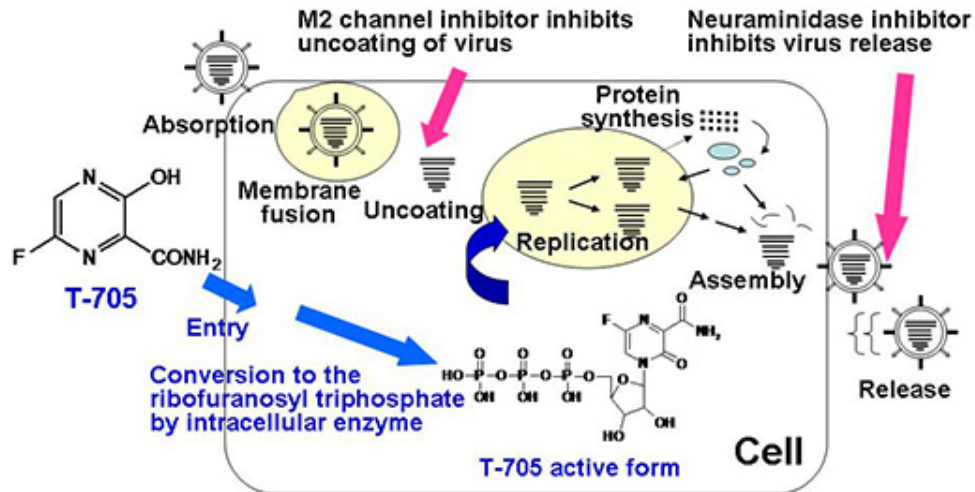
發展中抗病毒藥物

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
Falvpiravir (T-705)	抑制病毒RNA polymerase	Y
Baloxavir marboxil	抑制病毒endonuclease	Y



Favipiravir作用機轉

Mechanisms of action of T-705 and established anti-influenza drug



T-705 specifically inhibits the RNA polymerase of influenza virus and prevents virus replication.

Favipiravir

- 無我國藥物許可證，提供新型A型流感通報病例使用（限於其他抗流感病毒藥物無效或效力不足的情況）
- 第1日每回服用1600mg，每日2回。第2至5天每回600mg，每日2回。總投藥期間為5天。
- 本藥劑具致畸胎性，禁使用於兒童，且無小兒投藥經驗

Favipiravir Phase III 臨床研究

- **Favipiravir** versus **oseltamivir phosphate** (75 mg twice daily for 5 days)
- Type A or type B influenza (640 patients [467 patients in Japan, 55 patients in Korea, and 118 patients in Taiwan]).
- 流感症狀緩解時間 **Favipiravir 63.1 hours vs Oseltamivir 51.2 hours**

Drug That Claims to Kill Flu as Soon as 1 Day Okayed in Japan

Megan Brooks

February 23, 2018

CAPSTONE-1 Study

Baloxavir marboxil vs. placebo

Median time to alleviation of symptoms: 53.7 h vs. 80.2 h, $P < 0.0001$

Resolution of fever: 24.5 h vs. 42 h, $P < 0.0001$

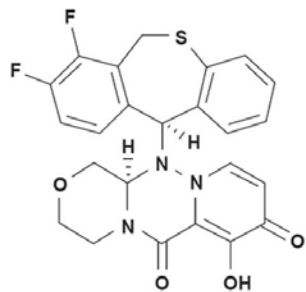
% of patients positive for influenza virus titer

Baloxavir marboxil group < oseltamivir group at 1, 2 and 4 days from the start of treatment

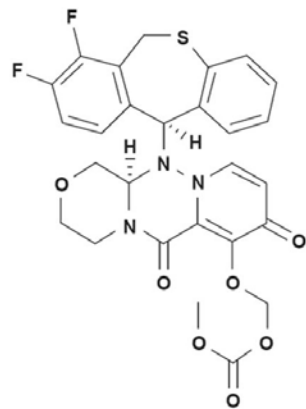
Time to cessation of viral shedding

Baloxavir marboxil group < oseltamivir group

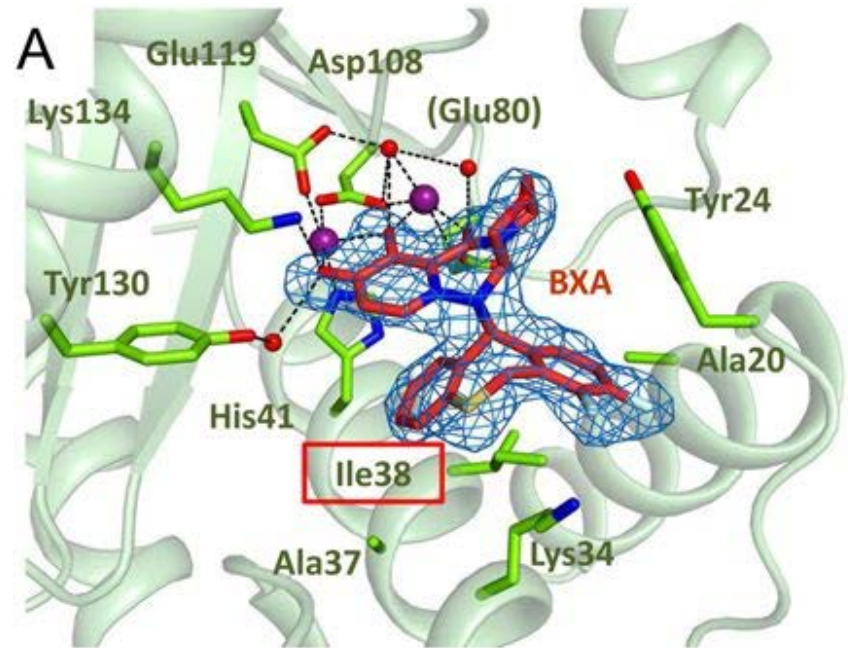
Baloxavir marboxil (xofluza)



Baloxavir acid (BXA)

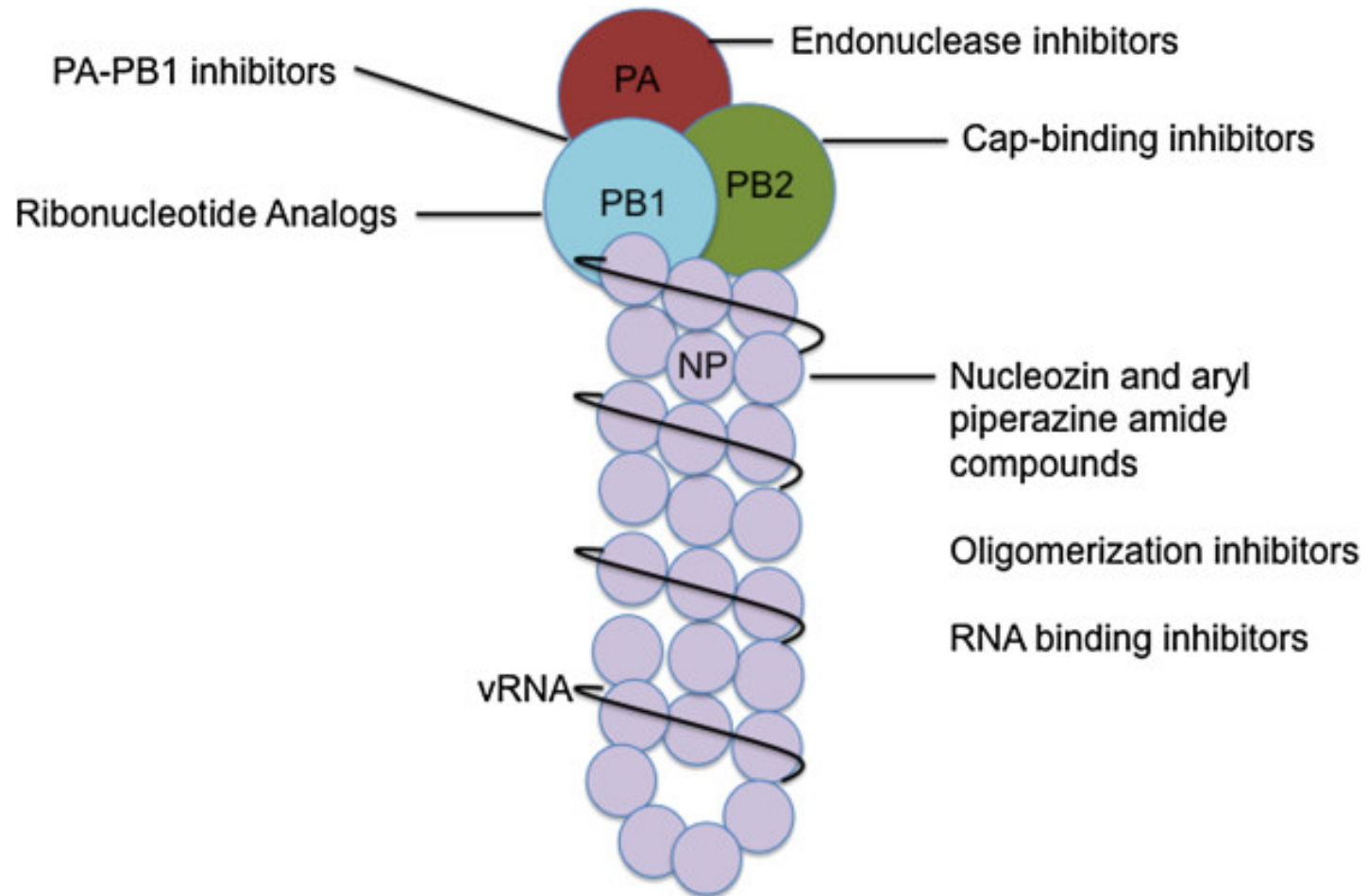


Baloxavir marboxil (BXM)

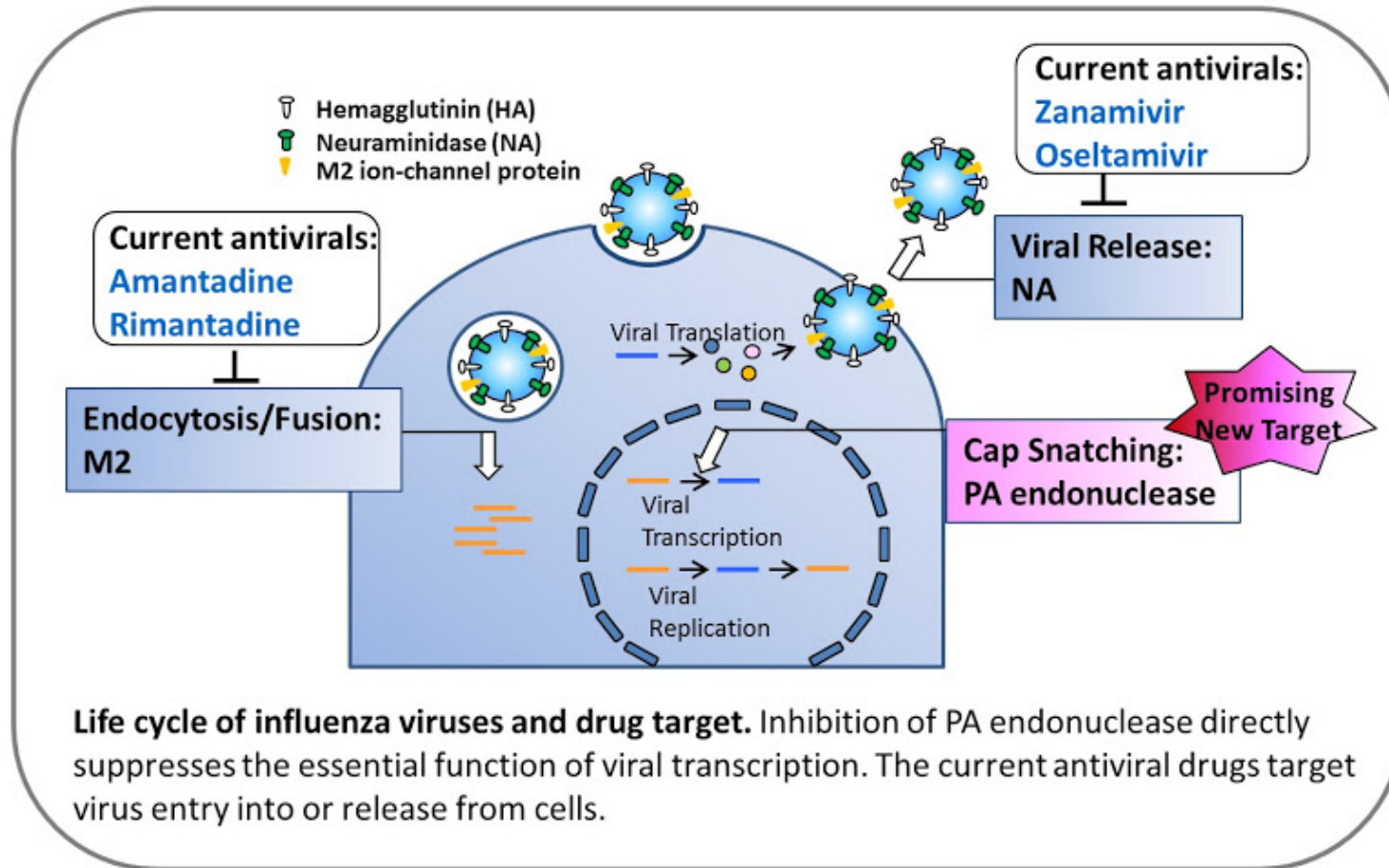
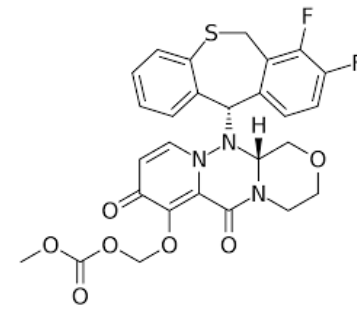


BXA interacts with PA endonuclease

Antiviral targets of viral ribonucleoprotein



baloxavir marboxil (xofluza)作用機轉



公費流感抗病毒藥劑種類

藥物學名	Oseltamivir	Zanamivir	Peramivir	Favipiravir
商品名	Tamiflu 克流感	Relenza 瑞樂沙	Rapiacta	Avigan
包裝	75 毫克膠囊 10 入之盒裝	盒裝有碟型吸入器 1 枚，及含 4 孔規則間隔之泡囊 5 入	點滴用注射袋 300mg	淡黃色的膜衣錠，每錠 200mg
使用方式	口服	吸入	注射	口服
使用對象	成人及兒童（含足月新生兒）	五歲以上	小兒（早產兒與新生兒除外）與成人	成人
標準治療劑量	75mg 每天 2 次，共 5 天	每天 2 次，每次吸 2 孔，共 5 天	每日 300mg	第 1 日每回服用 1600mg，每日 2 回。第 2 至 5 天每回 600mg，每日 2 回。總投藥期間為 5 天。
小兒是否需調整劑量	是	否	是	本藥劑具致畸胎性，禁使用於兒童，且無小兒投藥經驗
腎功能不佳是否調整劑量	是	否	是	是
備註	可能出現輕微噁心及嘔吐，未成年病患需注意神經精神症狀	用於慢性呼吸系統病患時需特別注意支氣管痙攣及呼吸困難等症狀	提供新型 A 型流感通報病例使用，且需由醫院申請並經醫療網指揮官同意	無我國藥物許可證，提供新型 A 型流感通報病例使用（限於其他抗流感病毒藥物無效或效力不足的情況），且需由醫院申請並經醫療網指揮官同意。本藥劑具致畸胎性，孕婦及有懷孕可能的婦人禁止使用

公費流感抗病毒藥劑使用對象

一、符合「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)

二、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)

三、未滿5歲及65歲以上之類流感患者

四、確診或疑似罹患流感住院(含急診待床)之病患

註：罹患流感因病況嚴重而需住院治療的病患，並不包括門診病人，依此條件使用公費藥劑者須備有「住院紀錄」

五、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

註：

1.重大傷病：IC卡註記為重大傷病或持有重大傷病證明紙卡者。

2.流感高風險慢性疾病之ICD CODE為B20, Z21, D80-84, D86, D89, E08-13, E66, E85, G09, G20, G30-32, G35-37, G40, G45-46, G65, G70, G72, I00-02, I05-09, I11-13, I20-22, I24-25, I27-28, I34-37, I42-43, I44-45, I47-49, I50-51, I60-62, I63, I67-69, I70, I72, I73-74, I77, I79, J40-45, J47, J60-70, J82, J84, J96, J98, J99, K70-72, K73-76, B18-19, M05-06, M30-31, M32-34, M35, M94.1, N00-01, N03, N05, N04, N18-19, N26-27, Q89.01, Z90.81。

六、肥胖之類流感患者(BMI \geq 30)

公費流感抗病毒藥劑使用對象

七、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

註：選填此項者需填寫群聚編號

八、符合新型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)

九、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)

註：選填此項者需填寫所接觸之個案的法傳編號

十、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)

註：選填此項者需填寫禽畜場名稱或編號

公費流感抗病毒藥劑**擴大使用對象**

- 擴大使用期間：流感流行季
 - 每年 12 月 1 日至隔年 3 月 31 日
 - 將視每年疫情狀況調整
- 擴大使用對象：
 - 有類流感症狀，且家人/同事/同班同學有**類流感**發病者
 - 係指該就醫之類流感患者，其家人/同事/同班同學有類流感發病

公費流感抗病毒藥劑開立原則

- 經醫師評估符合公費流感抗病毒藥劑使用對象，無須進行快篩，即可依醫師專業判斷開立公費藥劑
- 公費藥劑使用對象需為本國籍，倘非本國籍人士，除通報流感併發重症及新型A型流感等法定傳染病患者外，應有居留證【18歲(含)以下孩童其父母需一方為本國籍或持有居留證】

Q & A