

2006 年世界衛生組織偶發性人類禽流感 感染藥物治療建議指引

盤松青 張上淳¹

臺大醫院雲林分院 內科部

臺大醫院¹內科部

摘 要

近年來 A 型禽流感 (avian influenza A, H5N1) 在家禽養殖業與野鳥間的快速傳遞，一直是可能造成人類禽流感大規模傳染的隱憂，即使各國已有儲備抗病毒藥物的共識，但是對於此些藥物的使用方法卻缺少實證性的指引，因此世界衛生組織於 2006 年 3 月結合國際上各相關領域的專家，以目前現有的證據擬定 H5N1 人類禽流感臨床治療準則，此份臨床治療準則是依每個建議的好處、壞處、以及花費成本等等因素針對不同族群、不同暴露環境做出強弱不同程度治療及預防用藥的建議。雖然因為目前仍無針對 H5N1 禽流感的隨機臨床實驗，此份準則所能引用的證據力仍十分薄弱，但基於禽流感感染的嚴重性，指引強烈建議對證實或高度懷疑禽流感感染的個案應使用 oseltamivir 加以治療；基於相同的理由，指引亦強烈建議對禽流感高危險性暴露的個案應使用神經胺酶抑制劑 (neuraminidase inhibitors) 加以預防。要特別注意的是 H5N1 病毒有可能隨時會發生致病性或傳染性的改變，因此世界衛生組織也會依最新的疫情就指引內容進行更新。

關鍵詞：禽流感 (Avian influenza)
治療指引 (Treatment guideline)

引言

高致病性的禽流感 A 型病毒可以在禽類造成快速及致命的疫情，其中又以 H5N1 病毒株可以造成人類嚴重或致命的感染，因此在近年來受到最大的重視；例如在 1997 年香港的疫情中發現 H5N1 可以造成 33% 的死亡率¹，而且禽流感在家禽養殖業與野鳥間的快速傳遞，一直是可能造

成人類大規模傳染的隱憂。

2004 年 2 月世界衛生組織發表了一份暫時的臨床指引²，提供全球的政策制定者、醫療人員、及公共衛生人員面對禽流感威脅初步的治療指引，並於 2005 年 9 月經專家會商後提供新版本的修正指引³，主要建議全球針對可能發生的人類禽流感疫情，儲備抗病毒物資。

而為了進一步提供有實證性的治療指引，世

界衛生組織在 2006 年 3 月針對臨床上照顧禽流感病人及抗病毒藥物用在治療及預防上的最新資訊進行整理⁴。這份指引主要適用於偶發性 (sporadic) 人類禽流感傳染，亦即目前仍未出現有效且持續性的人傳人的狀況下，而不適用於全球大流行的疫情狀態 (pandemic scenario)。

治療指引建立方法

此治療指引的建立是依照世界衛生組織指引原則⁵，符合透明化及實證性的精神。

參與人員包含有治療禽流感經驗的醫療人員、感染界專家、基礎科學家、公共衛生人員、及專精指引制定的方法學家 (methodologist)。

指引根據主要來自於 2005 至 2006 年間針對流行性感冒病毒感染的隨機性臨床試驗，以及禽流感的體外實驗、動物實驗、及人類病例研究，並依據各試驗報告的設計、實驗的限制性、各試驗間的一致性、及推論的精密性等等以 GRADE (GRADE Working Group 2003) 的方法去評估每個證據的強弱，將其實證性區分為高 (high)、中 (moderate)、低 (low)、及極低 (very low) (表

表一：GRADE working group 實證性分級

▮高(High)：後續研究不太可能推翻現有的證據
▮中(Moderate)：後續研究有可能對現有的推論有重大的影響並可能改變現有的推論
▮低(Low)：後續研究非常有可能對現有的推論有重大的影響並可能改變現有的推論
▮極低(Very low)：非常不確定

表二：GRADE working group 建議強度

強(Strong recommendation)：
▮大部分人都應該接受這項建議
▮大部分充分被告知的人都會想要接受這項建議，只有少數人不要
▮這項建議可以毫無疑問的成為政策
弱(Weak recommendation)：
▮多數充分被告知的人都會想要接受這項建議，但是也有一部分人不要
▮如果要成為政策還必須經過廣泛的辯論及討論

一)；指引建議也依 GRADE Working Group 的方法區分為強 (strong) 及弱 (weak)⁶ (表二)。

因為現在仍無針對人類 H5N1 禽流感感染的隨機臨床實驗，因此大部分的證據來自於季節性流感的經驗，而且現有的經驗大部分來自於成人於疾病早期即接受治療之經驗，與人類禽流感疫情中大部分是小孩為主、且接受治療時大部分已處於疾病的晚期的狀況並不十分一致，因此此份準則所引用的證據力仍十分薄弱。

治療指引綜論

治療

指引內容以四個臨床問題加以呈現：

一、H5N1 感染患者是否應接受 oseltamivir 治療？

以 oseltamivir 治療 H5N1 禽流感的經驗主要來自最近的一系列病案¹，在這 37 個病人當中，有 25 人接受 oseltamivir 治療 (其中 19 人死亡)，12 位病人沒有接受 oseltamivir 治療 (其中 9 人死亡)；在接受治療的病人當中，其接受治療的時機點亦不盡相同，介於發病後的 4-22 日都有。其中有 3 個個案被發現在接受 oseltamivir 治療後產生了抗藥性 (其中 1 人接受的是預防性劑量)。

至於 oseltamivir 在流行性感冒的治療經驗上，在一系列的研究中 (5 trials; n=1644) 證實用在季節性流感可以減少肺炎的併發症⁷；同時也可減少住院率。極少數的病人在治療中發生過敏或皮膚反應，最常見的副作用為噁心及嘔吐^{8,9}。

從這些有限的證據中，指引強烈建議應使用 oseltamivir 來治療 H5N1 病人，理由是雖然證據薄弱，但以禽流感的高傳染性及高致死率而言，即使能使死亡率些微下降，整體而言其利仍大於弊。建議之治療劑量如表三，至於更高的劑量或是更長的治療時間是否有更好的治療效果，目前並沒有臨床的資料可以加以佐證。但現有針對流行性感冒的經驗中指出，兩倍的劑量並無法提供更好的抗病毒或臨床效果^{10,11}。(請對照建議 1)

二、H5N1 感染患者是否應接受 zanamivir 治療？

Zanamivir 在治療 H5N1 人類禽流感方面目前仍無直接的證據，在治療流感方面的經驗也太少

表三：禽流感治療藥物建議劑量

藥物	FDA pregnancy categories	使用期間	年齡 (年)				
			1-6	7-9	10-12	13-64	≥ 65
oseltamivir	C	5天	依體重調整： ≤ 15 kg: 30 mg ·天兩次 >15-23 kg: 45 mg ·天兩次 >23-40 kg: 60 mg ·天兩次 >40 kg: 75 mg ·天兩次	依體重調整： ≤ 15 kg: 30 mg ·天兩次 >15-23 kg: 45 mg ·天兩次 >23-40 kg: 60 mg ·天兩次 >40 kg: 75 mg ·天兩次	依體重調整： ≤ 15 kg: 30 mg ·天兩次 >15-23 kg: 45 mg ·天兩次 >23-40 kg: 60 mg ·天兩次 >40 kg: 75 mg ·天兩次	75mg ·天兩次	75mg ·天兩次
zanamivir	C	5天	FDA 尚未通過	10mg (吸入) ·天兩次	10mg (吸入) ·天兩次	10mg (吸入) ·天兩次	10mg (吸入) ·天兩次
amantadine	C	5天	每日 5 mg/kg 分二次使用 每日不超過 150 mg	每日 5 mg/kg 分二次使用 每日不超過 150 mg	100mg ·天兩次	100mg ·天兩次	每日 ≤ 100 mg
rimantadine	C	5天	FDA 尚未通過	FDA 尚未通過	FDA 尚未通過	100mg ·天兩次	每日 100 mg

而無法有證據證實在死亡率或是住院天數上是有好處的。另外有 3 個研究 (n=2299 patients) 也顯示使用 zanamivir 在治療健康成人的季節性流感上無法降低下呼吸道併發症的比率¹²⁻¹⁵。使用經驗發現最常見的副作用是噁心和頭痛；另外在慢性肺病病人會增加支氣管收縮的機會¹⁶。目前尚未發現有 zanamivir 抗藥性的 H5N1 病毒株存在。

由於 zanamivir 現在僅有經口吸入劑型，對於此藥物針對病毒性肺炎或肺外病毒的散佈，其在血中或組織中能否達到足以抑制病毒複製的濃度仍不清楚。整體而言，與 oseltamivir 相較，zanamivir 用來治療季節性流感或 H5N1 的經驗與證據更少，也欠缺臨床試驗的直接證據；以 GRADE 的方法來看目前有的證據都相當薄弱。因此指引中以 zanamivir 治療 H5N1 的建議等級為弱。(請對照建議 2)

三、H5N1 感染患者是否應接受 M2 ion channel inhibitor 治療？

目前仍無有控制組的臨床試驗證實 amantadine 或 rimantadine 用於治療 H5N1 的功效，在治療流感方面的經驗也沒有充分的證據顯示在死亡

率或是住院天數上是有好處的。有報告指出 M2 ion channel inhibitor 的治療或預防可能產生腸胃道或中樞神經的副作用¹⁷，其中又以 amantadine 的中樞神經的副作用較為常見¹⁸。因此在有癲癇病史的病人，或正在服用神經或精神科藥物的病人身上使用 amantadine 要特別小心，且不建議使用於正在哺乳的婦女。

M2 ion channel inhibitor 治療中出現的抗藥性亦是一常見的問題，至於治療前之抗藥性，目前已發現在泰國的人及東南亞的鳥類身上分離出來的 clade 1 H5N1 病毒株常對 M2 ion channel inhibitor 有抗藥性¹⁹。

因此，跟神經鈹酶抑制劑相比，amantadine 或 rimantadine 如果用來做 H5N1 病人的第一線治療用藥並沒有較好的臨床效果，且其抗藥性是使用上最大的限制；因此指引有條件的建議在沒有神經鈹酶抑制劑的情況下，如果疫情調查證實當地的 H5N1 病毒對 M2 ion channel inhibitor 有效時，可使用 M2 ion channel inhibitor 加以治療 (請對照建議 4, 6)。且由於 rimantadine 的副作用較少，可能是比 amantadine 更好的選擇。但當有神

表四：與否需使用預防性用藥之暴露危險性評估 (risk stratification)

暴露危險性分級	暴露狀況
高危險群 (High risk exposure groups)	<ul style="list-style-type: none"> ● 確定或極可能為 H5N1 禽流感病例的親密家人接觸者 (因為可能有共同的環境暴露、禽鳥接觸史、及指標個案的接觸)
中危險群 (Moderate risk exposure groups)	<ul style="list-style-type: none"> ● 在沒有使用適當的個人防護裝備下或極近距離的處理死禽或是遭受污染環境的人員 ● 沒有良好保護的情況下有直接暴露，接觸過懷疑或確認感染 H5N1 禽鳥 (死禽或活禽) 的經驗者 ● 醫療人員在沒有充足個人防護裝備下與可能或確認的禽流感患者有密切接觸 (如執行插管，抽痰，吸入性給藥等醫療行為或是接觸病人體液等等)；這一切也包括在實驗室工作而可能在沒有充足個人防護裝備下接觸病人檢體之工作人員
低危險群 (Low risk exposure groups)	<ul style="list-style-type: none"> ● 沒有親密接觸到 (距離大於 1 公尺) 可能或確診病人或接觸病人體液的醫護人員 ● 在適當個人防護裝備下接觸 H5N1 病人的醫護人員 ● 對沒有染病家禽進行撲殺的人員 ● 在適當的個人防護裝備下處理死禽或是受污染的環境的人員

表五：禽流感預防用藥建議劑量

藥物	使用期間	年齡 (年)				
		1-6	7-9	10-12	13-64	≥ 65
oseltamivir	暴露後儘快使用，並自最後一次接觸後連續使用 7 到 10 天。	依體重調整： ≤ 15 kg : 30 mg ·天·次 > 15-23 kg: 45 mg ·天·次 > 23-40 kg: 60 mg ·天·次 > 40 kg: 75 mg ·天·次	依體重調整： ≤ 15 kg : 30 mg ·天·次 > 15-23 kg: 45 mg ·天·次 > 23-40 kg: 60 mg ·天·次 > 40 kg: 75 mg ·天·次	依體重調整： ≤ 15 kg : 30 mg ·天·次 > 15-23 kg: 45 mg ·天·次 > 23-40 kg: 60 mg ·天·次 > 40 kg: 75 mg ·天·次	75mg ·天·次	75mg ·天·次
zanamivir	暴露後儘快使用，並自最後一次接觸後連續使用 7 到 10 天。	1-4 歲： 不適合使用 5-6 歲: 10mg (吸入) ·天·次	10mg (吸入) ·天·次	10mg (吸入) ·天·次	10mg (吸入) ·天·次	10mg (吸入) ·天·次
amantadine	暴露後儘快使用，並自最後一次接觸後連續使用 7 到 10 天。	每日 5 mg/kg 分二次使用 每日不超過 150 mg	每日 5 mg/kg 分二次使用 每日不超過 150 mg	100mg ·天兩次	100mg ·天兩次	每日 ≤ 100 mg
rimantadine	暴露後儘快使用，並自最後一次接觸後連續使用 7 到 10 天。	每日 5 mg/kg 分二次使用 每日不超過 150 mg	每日 5 mg/kg 分二次使用 每日不超過 150 mg	100mg ·天兩次	100mg ·天兩次	每日 100 mg

經胺酶抑制劑的情況下，amantadine 或 rimantadine 不應該被單獨使用做為確定或強烈懷疑 H5N1 感染之病人的第一線用藥 (請對照建議 3,5)。

四、H5N1 感染患者是否應接受 neuraminidase 及 M2 ion channel inhibitor 合併治療？

沒有任何有關此合併療法用在 H5N1 病人直接資料；也沒有任何證據支持此合併療法用來治療季節性流感。因此此合併療法只可能依現有的單一藥物建議劑量使用於將來的研究中。(請對照建議 7)

表六：已證實或高度懷疑禽流感感染病患治療建議（偶發性人類禽流感疫情）

建議內容	建議強度	證據度
建議 1 在確定或強烈懷疑 H5N1 感染之病人，醫師應盡早使用 oseltamivir 治療（此建議適用於成人、孕婦及孩童）	強	極低
建議 2 在確定或強烈懷疑 H5N1 感染之病人，醫師可考慮使用 zanamivir 治療（此建議適用於成人、孕婦及孩童）	弱	極低
建議 3 當有神經胺酶抑制劑時，amantadine 不應該被單獨使用做為確定或強烈懷疑 H5N1 感染之病人的第一線用藥	強	極低
建議 4 在沒有神經胺酶抑制劑，且 amantadine 對此病毒又被證實可能是有效的狀況下，醫師可考慮使用 amantadine 治療確定或強烈懷疑 A 型禽流感（H5N1）感染之病人	弱	極低
建議 5 當有神經胺酶抑制劑時，rimantadine 不應該被單獨使用做為確定或強烈懷疑 H5N1 感染之病人的第一線用藥	強	極低
建議 6 在沒有神經胺酶抑制劑，且 rimantadine 對此病毒又被證實可能是有效的狀況下，醫師可考慮使用 rimantadine 治療確定或強烈懷疑 A 型禽流感（H5N1）感染之病人	弱	極低
建議 7 當有神經胺酶抑制劑時，醫師可考慮於前瞻性研究的前提下合併神經胺酶抑制劑及 M2 inhibitor 治療確定或強烈懷疑 A 型禽流感（H5N1）感染之病人	弱	極低

表七：禽流感藥物預防指引

建議內容	建議強度	證據度
建議 8 在確定有高暴露風險時，應儘快使用 oseltamivir 作為預防用藥，並自最後一次接觸後連續使用 7 到 10 天。（此建議孕婦亦適用）	強	極低
建議 9 在確定有中等暴露風險時，可考慮使用 oseltamivir 作為預防用藥，並自最後一次接觸後連續使用 7 到 10 天。（此建議孕婦亦適用）	弱	極低
建議 10 在低暴露風險時，也許不應給予 oseltamivir 作為預防用藥。	弱	極低
建議 11 在低暴露風險時，孕婦不應給予 oseltamivir 作為預防用藥。	強	極低
建議 12 在確定有高暴露風險時，應儘快使用 zanamivir 作為預防用藥，並自最後一次接觸後連續使用 7 到 10 天。（此建議孕婦亦適用）	強	極低
建議 13 在確定有中等暴露風險時，可考慮使用 zanamivir 作為預防用藥，並自最後一次接觸後連續使用 7 到 10 天。（此建議孕婦亦適用）	弱	極低
建議 14 在低暴露風險時，也許不應給予 zanamivir 作為預防用藥。	弱	極低
建議 15 在低暴露風險時，孕婦不應給予 zanamivir 作為預防用藥。	強	極低
建議 16 如果該病毒已知或極有可能對 M2 inhibitor 有抗藥性，則不應該給予 amantadine 作為預防性藥物	強	極低
建議 17 在沒有神經胺酶抑制劑，且 amantadine 對此病毒又被證實可能是有效的狀況下，可考慮使用 amantadine 作為高或中度危險性暴露者預防用藥（此建議不適用於孕婦、年長者、腎功能不佳、正接受神經精神方面用藥、或已知有神經精神方面疾病或癲癇的患者）	弱	極低
建議 18 在低暴露風險時，也許不應給予 amantadine 作為預防用藥。	弱	極低
建議 19 孕婦、年長者、腎功能不佳、正接受神經精神方面用藥、或已知有神經精神方面疾病或癲癇的患者不建議給予 amantadine 作為預防用藥	強	極低
建議 20 如果該病毒已知或極有可能對 M2 inhibitor 有抗藥性，則不應該給予 rimantadine 作為預防性藥物	強	極低
建議 21 在沒有神經胺酶抑制劑，且 rimantadine 對此病毒又被證實可能是有效的狀況下，可考慮使用 rimantadine 作為高或中度危險性暴露者預防用藥（此建議不適用於孕婦）	弱	極低
建議 22 在低暴露風險時，也許不應給予 rimantadine 作為預防用藥。	弱	極低
建議 23 孕婦不建議給予 rimantadine 作為預防用藥	強	極低

藥物預防

是否使用預防性用藥之前要依其暴露危險性來評估 (risk stratification)，如表四。在目前還沒有人傳人的情形下，一般大眾基本上是有沒有風險的。專家小組主要是以藥物的抗藥性、可能產生的副作用以及爆發流行後所做的感染控制等等因素去評估是否使用預防用藥，建議劑量如表五。

指引內容以三個臨床問題加以呈現：

一、oseltamivir 是否應使用於 H5N1 之預防性治療？

雖然 oseltamivir 已被使用於禽流感的預防性治療上，但事實上卻沒有經過有控制組的人類實驗證明其效能。至於在流行性感感冒病毒感染的經驗，有兩篇系統性的評論報導 oseltamivir 在預防流感的成效 (使用期間 1-6 個禮拜)^{12, 20}；在使用劑量上成人一天一次 75 mg 與一天兩次 75 mg 所達到的效果並無差異；有兩篇臨床試驗證實對於家庭成員接觸流行性感感冒病患後 7 ~ 10 天給予 oseltamivir 作為預防也是有效的^{21, 22}。

整體而言目前對 H5N1 之預防性治療的證據大多是間接的，不過 oseltamivir 在季節性流感的預防以及用於動物預防 H5N1 感染的實驗上都非常有效，它也被認為可能有效地降低 H5N1 病毒的傳播，因此指引中建議 oseltamivir 預防用藥必須要在確定有暴露風險時儘快使用，並自最後一次接觸後連續使用 7 到 10 天。(請對照建議 8-11)

二、zanamivir 是否應使用於 H5N1 之預防性治療？

有兩個隨機的控制性實驗證實吸入性的 zanamivir 對於接觸流感後的成人具有預防效果²⁰。由於只有吸入劑型的關係，zanamivir 在呼吸道外的有效濃度低於 oseltamivir。但 zanamivir 對於 oseltamivir 有抗藥性的病毒株可能是有效的，因此醫療工作人員若發生高危險性的暴露於 oseltamivir 治療後之 H5N1 病患，使用 zanamivir 作為預防性藥物可能是一個合理的選擇。

雖然 zanamivir 用來預防 H5N1 仍欠缺臨床試驗的直接證據，不過在季節性流感的預防上相當有效。所以基於季節性流感的使用經驗，它被認為可能可以有效地預防 H5N1 病毒的傳播。

(請對照建議 12-15)

三、M2 ion channel inhibitor 是否應使用於 H5N1 之預防性治療？

Amantadine 用來預防 H5N1 仍欠缺臨床試驗的直接證據；在季節性流感的使用經驗方面，有 11 個隨機的控制性實驗證實口服的 amantadine 對於接觸 A 型流行性感感冒病毒後的健康成人具有預防效果¹²；對於死亡率的影響則無相關報告。

口服的 rimantadine 對於接觸 A 型流行性感感冒病毒後的健康成人的預防效果在 3 個隨機的控制性實驗中並不顯著，雖然在 rimantadine 及 amantadine 在互相比較 (head to head trials) 的實驗中兩個藥物的效果並無差異¹²。

整體而言，rimantadine 及 amantadine 並不被當成可以用來預防 H5N1 病毒的第一線用藥，除非在缺乏神經鈹酶抑制劑，且有證據顯示 rimantadine 及 amantadine 可能還有效的情況下才建議使用 amantadine 或 rimantadine 作為高或中度危險性暴露者預防用藥 (請對照建議 16, 17, 20, 21)，但仍要小心在使用 amantadine 作為預防用藥時可能導致抗藥性的問題。若是低度危險性暴露者則不建議使用 M2 ion channel inhibitor 作為預防用藥 (請對照建議 18, 22)。

由於考量到 amantadine 或 rimantadine 作為預防用藥的好處並不確定，但有明確產生副作用的案例，因此不建議在孕婦給予 amantadine 或 rimantadine 作為預防用藥 (請對照建議 19, 23)；年長者、腎功能不佳、正接受神經精神方面用藥、或已知有神經精神方面疾病或癲癇的患者則不建議使用 amantadine 作為預防用藥 (請對照建議 19)。

結論

總合上述的資料，可將指引歸納為 23 點建議如下 (表六、表七)。

除此之外，此指引中亦指出越南跟香港曾經以 ribavirin 來治療 H5N1 病人，但無明顯的好處。雖然曾有體外研究指出 ribavirin 可抑制病毒的分裂，但缺乏使用在季節性流感或是 H5N1 感染的經驗，再加上它可能引起溶血性貧血，所以不建議使用，尤其是使用於孕婦時因為有致畸胎

的可能性，絕對不能使用。

對於一般性抗生素的使用或相關後續研究的建議請參照世界衛生組織網站⁴。

參考文獻

1. Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 374-85.
2. WHO. WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A (H5N1). Geneva: World Health Organization, 2004.
3. Cinti S, Chenoweth C, Monto AS. Preparing for pandemic influenza: should hospitals stockpile oseltamivir? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 852-4.
4. WHO. WHO Rapid Advice Guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus. Geneva: World Health Organization, 2006. http://www.who.int/medicines/publications/WHO_PSM_PAR_2006.6.pdf (accessed Nov 16, 2006).
5. Horton R. WHO: strengthening the road to renewal. *Lancet* 2006; 367: 1793-5.
6. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
7. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1667-72.
8. Dutkowski R, Thakrar B, Froehlich E, Suter P, Oo C, Ward P. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use. *Drug Saf* 2003; 26: 787-801.
9. US Food and Drug Administration. Tamiflu (oseltamivir phosphate) capsules and for oral suspension. http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021246s017_021087s030lb1.pdf (accessed Nov 24, 2006).
10. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1845-50.
11. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1016-24.
12. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303-13.
13. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM Jr, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 31-5.
14. Puhakka T, Lehti H, Vainionpaa R, et al. Zanamivir: a significant reduction in viral load during treatment in military conscripts with influenza. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 52-8.
15. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998; 352: 1877-81.
16. Henney JE. From the food and drug administration: revised labeling for zanamivir. *JAMA* 2000; 284: 1234.
17. Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Rivetti D. Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD001169.
18. Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V, Rivetti D, Rudin M. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD001169.
19. World Health Organization Global Influenza Program Surveillance Network. Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1515-21.
20. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess* 2003; 7: iii-iv, xi-xiii, 1-170.
21. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004; 189: 440-9.
22. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 748-54.

WHO Advice Guidelines for Pharmacological Management of Sporadic Human Infection with Avian Influenza A Virus

Sung-Ching Pan , and Shan-Chwen Chang¹

Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Yun-Lin Branch

¹Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital,

National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan

The influenza A virus, especially H5N1 virus strain, is one of today's leading public health concerns because it's high lethality. The mortality rate associated with infection with H5N1 influenza had ranged from 33% to more than 50% according to the first known outbreak in Hong Kong in 1997. Recent spread of H5N1 virus to wild birds and poultry has increased the treat of human infections with H5N1 virus worldwide. In February 2004, the WHO published interim clinical guidelines for the use of antivirals for H5N1 infection and updated in 2005, resulting in international agreement to stockpile antivirals for potential use. However, the evidence-based information for the use of these antiviral agents does not exist. Thus, WHO convened a rapid advice panel in March, 2006 to provide evidence-based guidelines on the pharmacological management of human H5N1 infection. Even though the quality of the underlying evidence was rated very low since it was based on small case series of H5N1 patients and indirect evidence from the experience of seasonal influenza, the panel made strong recommendation to treat H5N1 patients with oseltamivir and to use neuraminidase inhibitors as chemoprophylaxis in high risk exposure populations because of the severity of the disease. But since the circumstances could change rapidly and emergence of novel avian influenza A virus or changes in the pathogenicity of H5N1 virus can happen, WHO will monitor this condition closely and update these guidelines accordingly. (J Intern Med Taiwan 2008; 19: 36- 43)