

계절 인플루엔자의 항바이러스제 사용 지침

# Clinical Practice Guideline

for Antiviral Treatment and Chemoprophylaxis  
of Seasonal Influenza



신종인플루엔자 범 부처 사업단  
TRANS-GOVERNMENTAL ENTERPRISE FOR  
PANDEMIC INFLUENZA IN KOREA

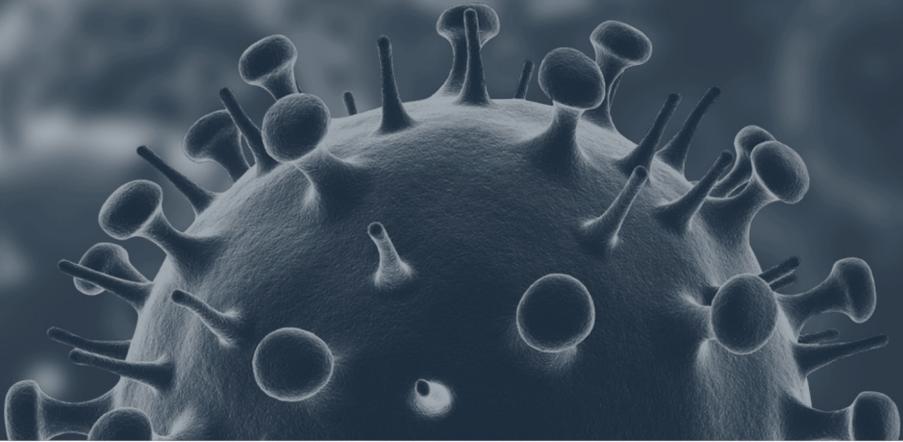


병원기반인플루엔자임상네트워크  
Hospital-based Influenza Morbidity & Mortality Surveillance

## 지침개발위원회

- 위원장 **이진수** (인하대학교 의과대학 내과학교실)  
간사 **서유빈** (한림대학교 의과대학 내과학교실)  
위원 **기세운** (삼육서울병원)
- 김영근** (연세대학교 원주의과대학 내과학교실)  
**김우주** (고려대학교 의과대학 내과학교실 감염내과)  
**김윤경** (고려대학교 의과대학 소아청소년과학교실)  
**백지현** (인하대학교 의과대학 내과학교실)  
**송준영** (고려대학교 의과대학 내과학교실)  
**위성현** (가톨릭대학교 의과대학 내과학교실)  
**이재갑** (한림대학교 의과대학 내과학교실)  
**이희영** (분당 서울대학교 병원)  
**정혜원** (충북대학교 의과대학 내과학교실)  
**최원석** (고려대학교 의과대학 내과학교실)  
**정희진** (고려대학교 의과대학 내과학교실 감염내과)  
**추은주** (순천향대학교 내과학교실)

신종인플루엔자 범 부처 사업단



- 본 지침은 중증 계절인플루엔자 치료를 위해 2016년 9월 현재 국내 상황을 감안하여 치료 원칙을 제시한 것임. 따라서 모든 중증 인플루엔자 환자에 대해 본 권고안을 일률적으로 적용하기보다는 권고안의 내용을 기본으로 하되, 개별 환자의 임상 상황에 맞추어 의사의 최종적인 판단에 따라 치료 방침을 결정하는 것이 적절함.
- 본 지침은 개인적인 진료와 교육 목적으로 활용될 수 있으나 상업적인 목적이나 진료심사 목적으로 사용될 수 없음.
- 본 지침을 다른 목적으로 사용하고자 하는 경우에는 신종인플루엔자 범 부처 사업단에 서면 요구서를 제출하여 동의를 얻어야 함.

Correspondence to Jin-Soo Lee, M.D.

Dept. of Internal Medicine, Inha University College of Medicine, 7-206, 3-Ga, Sinheung-dong, Jung-gu, Incheon, 400-711, Rep. of Korea  
**Tel** +82-32-890-3616 **Fax** +82-32-882-6578 **E-mail** ljinsoo@inha.ac.kr

This study was supported by a grant of the Korea Healthcare technology R&D Project Ministry of Health & Welfare Republic of Korea, (Grant No. : A103001)

Copyright©2016 by TEPIK (Transgovernmental Enterprise for Pandemic Influenza In Korea)



# CONTENTS

- 
- 05** 서론  
배경 및 목적  
범위 및 대상
- 

- 07** 개발방법  
1. 지침개발위원회의 구성  
2. 지침 범위 설정  
3. 기존 지침을 기반으로 한 핵심 질문 도출  
4. 개발방법 결정  
5. 근거 검색  
6. 권고사항의 권고수준 결정  
7. 외부검토 및 승인
- 

- 12** 인플루엔자 개요  
1. 역학  
2. 전파  
3. 임상증상  
4. 진단
- 

- 19** 치료적 항바이러스제 사용 지침  
핵심질문 1-9
- 

- 42** 예방적 항바이러스제 사용 지침  
핵심질문 1-5
- 

- 50** 맺음말  
1. 제한점  
2. 개정계획  
3. 이해관계
-

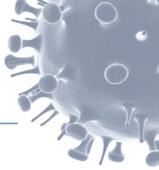


## Clinical Practice Guideline for Antiviral Treatment and Chemoprophylaxis of Seasonal Influenza

### Abstract

---

Influenza is a highly communicable disease and causes variable epidemics annually. It imposes public health problems and socioeconomic burden. Antiviral medication has an important role in treatment and prevention of influenza virus infection in addition to vaccine. As influenza virus is undergoing change of antigenicity and antiviral susceptibility, thereby the proper use of antiviral medication is important. This guideline encompasses treatment and chemoprophylaxis with antiviral medications for seasonal influenza based on the current situation of influenza in Korea. Clinical practice guideline for antiviral treatment and chemoprophylaxis of seasonal influenza was firstly developed in 2012 years, and current version is revised by complementing the new findings since then. In addition, recommendations for immunocompromised host was added. This guideline were intended for the physicians who take care of influenza patients in all medical specialties.



## 서론

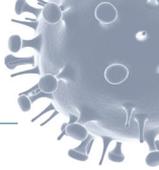
### 01 배경 및 목적

인플루엔자는 인플루엔자 바이러스 감염에 의한 급성 열성 호흡기 질환이다. 국내 계절 인플루엔자는 주로 겨울에서 이른 봄까지 유행하며 갑작스러운 발열과 함께 인후통, 기침, 가래, 근육통 등의 증상을 일으킨다. 인플루엔자 감염은 일반적으로 감기라고 이야기하는 라이노바이러스, 코로나바이러스 등의 바이러스에 의한 감염과 명백하게 다른 질환이다. 건강한 성인에서 대부분 후유증 없이 저절로 회복되지만, 병독성이 높아 합병증 발생의 위험이 높은 군에서는 중증 합병증이 발생하거나 사망에 이를 수 있다. 또한, 전파력이 높아 단기간에 많은 환자가 발생하는 유행을 일으킬 수 있어 공중보건의 문제나 사회경제적 피해가 발생할 수 있다. 인플루엔자 감염을 대처하는 효과적인 방법은 백신 접종과 항바이러스제 사용, 그리고 철저한 개인위생과 감염관리이다. 이 중 항바이러스제 사용은 감염으로 인한 이환 기간과 입원, 합병증 발생을 줄이고 바이러스의 증식을 억제하여 유행초기에 질병의 확산을 지연하는 효과를 기대할 수 있다. 항바이러스제 사용은 지역사회에서 유행하는 인플루엔자 바이러스의 종류와 특성, 내성 양상, 사용 가능한 항바이러스제의 종류와 공급수준 등에 따라 추천이 달라지기 때문에 국내의 상황을 고려한 치료지침이 필요하다. 2012년도에 국내 실정에 따라 기본적인 원칙을 제시한 계절 인플루엔자의 항바이러스제 사용 지침이 개발되었다<sup>[1]</sup>. 본 지침은 2012년도에 개발되었던 지침을 현재 2016년도 국내 실정과 이전 개발 이후 보고된 새로운 연구들을 보완하여 검토하고 수정하였다. 그리고 면역저하자를 대상으로 한 항바이러스제 사용에 대한 권고안을 새롭게 추가하였다.



## 02 범위 및 대상

계절형 인플루엔자에 대한 항바이러스제 사용 지침의 대상은 영소아와 고령자를 포함한 모든 인플루엔자 감염환자다. 지침의 사용자는 인플루엔자를 진료하는 모든 일반 의와 전문의이다. 인플루엔자의 이해를 돕기 위해 역학, 증상, 진단과 검사에 대해 간략히 다루었으나, 지침이 제시하는 권고안은 치료와 예방에 대한 항바이러스제 사용부분에 국한한다. 중증 인플루엔자 치료와 의료기관 내 계절 인플루엔자 관리 지침은 따로 개발되어 있으며 필요한 경우 참고할 수 있다<sup>[2-3]</sup>.



## 개발 방법

### 01 지침개발위원회 구성

다학제적 협의를 통한 지침 개발을 위해, 감염내과전문의, 소아청소년과 감염전문의, 예방의학자를 포함한 총 15인의 개발위원회를 구성하였다.

### 02 지침 범위 설정

지침개발위원회는 진료지침의 범위를 진료지침 개발방법인 PIPOH(Population, Intervention, Professionals, Outcomes, Healthcare setting)의 다섯 가지 항목을 통해 구체화하였다. 질병 혹은 상태(Population), 주제가 되는 중재방법(Intervention), 진료지침의 목표사용자(Professionals), 진료지침이 관심을 두고 있는 환자 결과(생존율 증가나 삶의 질 개선)나 공중보건 결과(Outcomes), 진료지침이 사용될 보건의료환경(Healthcare setting)에 대해 개발위원회 회의를 거쳐 결정하였다.

### 03 기존 지침을 기반으로 한 핵심 질문 도출

본 지침은 2012년 발표한 진료지침의 범위를 기본으로 하되 추가적으로 필요한 내용을 검토하였다.

진료지침의 개발과정은 특정한 질환 혹은 건강상의 문제를 진단 및 치료하는데 있어 답변이 필요한 일련의 임상질문을 선정하고 이에 대한 근거수집과 분류작업을 거쳐 해당 질문에 적합한 권고안을 작성하는 단계적 과정으로 진행되었다.

따라서 핵심질문을 정의하는 것은 근거의 수집과 평가를 시작하는 첫 단계라 할 수 있다. 이를 위해 지침개발위원회는 기존의 국내의 임상진료지침을 검토하는 작업을 선



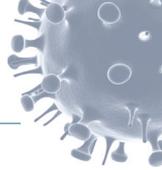
행하였다.

대상으로 한 국내의 임상진료지침은 2004년부터 2011년에 발간된 것으로 언어는 영어와 한글을 포함하였다. 지침은 중앙 또는 지방정부 차원이나 학회에서 개발된 것으로 한정하였으며, 네 가지 데이터베이스에서 검색하였다. 데이터베이스와 검색어는 표 1과 같다.

**Table 1.** Database and search terms for clinical guidelines

Database	Homepage	Search terms
National Guideline Clearinghouse	<a href="http://www.guideline.gov">www.guideline.gov</a>	Influenza
NHS Evidence	<a href="http://www.evidence.nhs.uk">www.evidence.nhs.uk</a>	Influenza
Guideline International Network	<a href="http://www.g-i-n.net">www.g-i-n.net</a>	Influenza
PubMed	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>	influenza AND systematic[sb]

검색된 진료지침을 개발위원회 2인이 검토하여, 본 지침의 범위에 합당한 진료지침 13개를 선택하였다. 선택된 지침은 표 2와 같다. 핵심질문 도출을 위해 각 지침에 포함된 핵심질문을 나열하여 비교 검토한 후, 치료부분 총 9개, 예방부분 총 5개의 핵심질문을 설정하였다.

**Table 2.** Characteristics of selected clinical guidelines

No	Nation	Publishing Institute	Year	Title
1	Germany	GDG <sup>a</sup>	2004	Antiviral treatment and prophylaxis of influenza in primary care: German recommendations
2	Canada	AMMI <sup>b</sup>	2006	The use of antiviral drugs for influenza: Recommended guidelines for practitioners
3	USA	AAP <sup>c</sup>	2007	Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children
4	UK	NICE <sup>d</sup>	2008	Oseltamivir, amantadine and zanamivir for the prophylaxis of influenza
5	UK	NICE <sup>d</sup>	2009	Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the treatment of influenza
6	Australia	ASID <sup>e</sup>	2009	ASID position statement: Infection control guidelines for patients with influenza-like illnesses, including pandemic(H1N1) influenza 2009, in Australian health care facilities
7	Italy	GDG <sup>a</sup>	2009	Italian evidence-based guidelines for the management of influenza-like syndrome in adults and children
8	USA	IDSA <sup>f</sup>	2009	Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America
9	–	WHO <sup>g</sup>	2010	WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses
10	USA	AAP <sup>c</sup>	2011	Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2011–2012
11	USA	CDC <sup>h</sup>	2011	Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza
12	Canada	AMNI <sup>b</sup>	2015	Guidance on the use of antiviral drugs for influenza in acute care facilities in Canada, 2014–2015
13	UK	PHE <sup>i</sup>	2016	PHE guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of seasonal influenza (2015–16)

<sup>a</sup> Guideline Development Group<sup>b</sup> Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada<sup>c</sup> American Academy of Pediatrics<sup>d</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence<sup>e</sup> Australian Society for Infectious Diseases<sup>f</sup> Infectious Diseases Society of America<sup>g</sup> World Health Organization<sup>h</sup> Centers for Disease Control and Prevention<sup>i</sup> PHE Public Health England



#### 04 개발방법 결정

총 14개의 핵심질문을 검토하였다. 기존 지침에서 다루지 않았거나 추가적인 근거 검색이 필요한 핵심질문은 체계적 문헌고찰을 진행하기로 결정하였다. 그 이외의 경우는 기존 지침에서 제시한 근거와 권고수준을 종합하여 검토하였으며, 필요한 경우 국내 근거와 최근 문헌을 추가하였다.

#### 05 근거 검색

##### 기존 진료지침에서의 근거

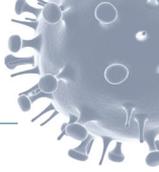
선택된 진료지침의 질 평가는 수행하지 않았으며, 발행연도와 근거 검색연도를 확인하여 최신성을 확인하였다. 선정된 핵심질문 별로 각 지침이 어떤 권고를 제시하고 있는지 비교하기 위해, 핵심질문 별 권고안 비교표를 만들어 검토하였다.

##### 추가 근거 검색

핵심질문 선정 결과, peramivir와 관련된 내용에 대해 추가 근거 검색이 필요한 것으로 결정되어 추가 검색을 시행하였다. 1970년 1월부터 2016년 6월까지의 기간 동안 영어, 한글로 출판된 논문으로 증례보고를 제외한 인간대상 임상연구를 포함하였다. Pubmed에서 'neoplasms', 'transplantation', 'immunocompromised host', 'influenza'를 검색어로 하여 시행하였다. 총 106개의 문헌이 검색되었고, 개발그룹 2인의 선택에 의해 최종적으로 1차 문헌 7개, 리뷰 문헌 8개가 선택되었다.

#### 06 권고사항의 권고수준 결정

권고를 할 때에는 근거 수준 이외에도 일반화 할 수 있는 가능성이 있는지, 실제 임상현장에서 일관성 있게 적용할 가능성이 있는지를 세밀하게 고려하여 권고안의 등급



을 결정하였다. 국내 근거가 부족한 경우는 지침 개발위원회 전체의 합의과정을 통해 등급을 결정하는 방식을 택하였다.

본 개발위원회는 미국감염학회의 근거 및 권고 수준 등급을 이용하였다(표 3).

**Table 3.** Recommendation of strength and quality of evidence

Strength of Recommendation	Quality of Evidence for Recommendation
A: should always be offered	I: one or more properly designed randomized, controlled trial
B: should generally be offered	II: one or more well-designed, nonrandomized trial
C: optional	III: expert opinion, descriptive studies

패널회의는 대면회의방식으로 진행되었으며, 1차 평가 후 결과와 문제점을 검토한 다음 권고사항을 수정하여 다시 2차 평가를 시행하였다.

## 07 외부검토 및 승인

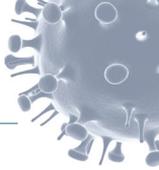
3인의 전문가에게 검토를 받았고, 검토 사항을 지침에 반영하였다. 대한감염학회, 대한화학요법학회와 한국소아감염병학회의 승인을 받았다.



## 인플루엔자 개요

### 01 역학

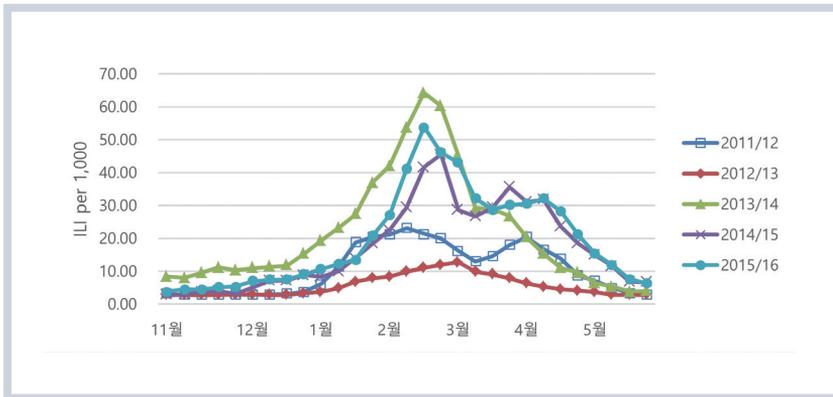
인플루엔자 바이러스는 오소믹소바이러스과에 속하며 한 가닥의 RNA 사슬로 이루어져 있다. 인플루엔자 바이러스는 입자 내의 핵단백 복합체에 따라 A형, B형 C형으로 분류된다. 세가지 모두 감염을 유발할 수 있으나 주로 A형과 B형에 의하고, C형은 소수에서만 증상을 유발하고 대개 가벼운 경과를 보여 임상적 중요성은 낮다. 인플루엔자 바이러스의 표면에는 호흡기 상피세포에 흡착하고 침입하는데 필요한 구조물인 적혈구 응집소(hemagglutinin: HA)와 증식한 바이러스가 세포 밖으로 유리되는데 필요한 뉴라미다아제(neuraminidase: NA) 두 종류의 당단백질이 존재한다. A형에는 HA 16종(H1~H16), NA 9종(N1~N9)이 존재하며, 그 조합에 따라 다양한 아형이 만들어진다. 인플루엔자 바이러스는 거의 매년 항원변이를 통해 유행을 초래한다. 항원변이에는 HA 또는 NA의 변화로 인해 기존의 아형과 전혀 다른 새로운 아형으로 바뀌는 항원 대변이(antigenic shift, 예: H2N2→H3N2)와 기존과 동일한 인플루엔자 아형이지만 RNA의 점상 돌연변이로 일부 아미노산에 변화가 생겨 일부 항원만 변하는 항원 소변이(antigenic drift)가 있다. 계절성 인플루엔자의 유행은 항원 소변이에 의해 발생하고 매년 인구의 10~20%가 감염된다. 최근 지역사회 내에 주로 유행하는 A형 인플루엔자바이러스의 아형은 H1N1과 H3N2이다. 10~40년마다 전 세계적으로 발생하는 인플루엔자 대유행은 항원 대변이에 의한 것으로 서로 다른 종, 보통은 조류 인플루엔자나 돼지 인플루엔자와의 유전자 재조합에 의해 발생한다. 가장 최근에 발생한 것은 A(H1N1)pdm 바이러스에 의한 2009년 대유행이었다. B형 인플루엔자 또한 표면 항원의 변이를 통해 유행을 초래하지만, 그 변이는 A형 인플루엔자와 비교하여 속도가 느리고 숙주는 오직 인간이기 때문에 대유행을 일으키지는 않는다. B형 바이러스도 표면 항원에 지속적으로 변이가 일어나고 있어 A형과 마찬가지로 매년 유행한다. B형은 항원성에 따라 크게 빅토



리아 계통(Victoria lineage)과 야마가타 계통(Yamagata lineage)으로 분류된다.

국내 인플루엔자 유행감시는 표본 의료기관을 방문한 외래 전체환자 중 인플루엔자 의사환자의 비율을 산정하는 임상표본감시와 표본 의료기관에서 제출하는 호흡기 검체로 인플루엔자바이러스의 분리율을 관찰하는 실험실감시로 운용되고 있다. 2011년도부터 최근 5년 동안의 인플루엔자 유행 양상을 살펴보면 12월경부터 감염자가 점차 증가하기 시작하여 2월에 정점을 보인 후 감소하고, 일부 절기에는 3월말과 4월초에 일시적으로 다시 증가하고 감소하는 양상을 보인다. (그림 1) 실험실 감시를 보면 유행 초기에는 A형 인플루엔자가 주로 분리되고 후반기에는 B형 인플루엔자가 많아지는 경향을 보인다. (표 4)

**Figure 1.** The weekly proportion of influenza-like illness (ILI) visits per 1,000 patients, 2011–2016 seasons





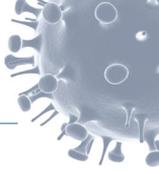
질병관리본부에서 운영하는 인플루엔자 표본감시체계에 따르면 2009년 대유행 전까지는 A(H1N1), A(H3N2), B형이 주로 유행했지만, 2009년 대유행 이후에는 A(H1N1)는 사라지고 2009년 대유행 원인주였던 A(H1N1)pdm가 유행하며, 이와 함께 A(H3N2)와 B형 인플루엔자도 지속적으로 발생하고 있다(표 4)<sup>[4]</sup>.

**Table 4.** Influenza virus isolates by subtype, reported through Korean Influenza Surveillance Scheme, KCDC

Season	Subtype								
	A(H1N1)		A(H3N2)		A(H1N1)pdm		A(H1N1)pdm		Total
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.
2011~2012	0	(0)	1742	(49.1)	21	(0.5)	1787	(50.4)	3550
2012~2013	0	(0)	1273	(71.8)	322	(18.1)	178	(10.1)	1773
2013~2014	0	(0)	641	(31.9)	343	(17.0)	1027	(51.1)	2011
2014~2015	0	(0)	836	(51.8)	174	(10.8)	603	(37.4)	1614

Adamantane은 2006년도에 A(H3N2)와 일부 A(H1N1)에 대하여 내성이 보고된 이후 현재 모든 아형에서 90%이상의 내성을 보이고 있다<sup>[5]</sup>. Neuraminidase 억제제인 oseltamivir, zanamivir, peramivir는 A형 및 B형 바이러스 모두에 효과가 있다. Oseltamivir의 경우 2009년 대유행 직전인 2008-2009절기에는 A(H1N1)에 대하여 90%까지 내성을 보였으나 대유행 이후 내성률은 1% 내로 유지되고 있다<sup>[6]</sup>. Oseltamivir에 대한 내성은 대부분 H275Y 변이에 의하며 이 경우 peramivir에도 감수성이 떨어지는 것으로 알려져 있다. Zanamivir 내성 인플루엔자에 의한 대규모 유행사례는 보고되고 있지 않고 주로 면역저하자나 소아 환자 치료 중 유도내성 형태로 보고되고 있다<sup>[7]</sup>. 유행하는 바이러스 아형 별로 항바이러스제에 대한 내성이 다르므로 감수성 결과에 따라 적절한 항바이러스제로 치료해야 한다.

최근 주로 유행하는 인플루엔자 바이러스의 항바이러스제 내성은 표 5와 같으며 국



내의 내성자료는 질병관리본부에서 발행하는 인플루엔자 표본감시 소식지에서 확인할 수 있다(www.cdc.go.kr).

**Table 5.** Antiviral resistance among recently isolated influenza virus (2014–2015 season)

	Oseltamivir/Peramivir	Zanamivir	Adamantanes <sup>a</sup>
Pandemic (H1N1) 2009	susceptible	susceptible	resistant
Seasonal A (H3N2)	susceptible	susceptible	resistant
Influenza B	susceptible	susceptible	resistant

<sup>a</sup> amantadine and rimantadine

## 02 전파

인플루엔자의 사람간 전파는 주로 큰 입자의 호흡기 비말(large-particle respiratory droplet)에 의한다. 비말은 짧은 거리 밖에 날아갈 수 없으므로(<1 m) 전파에는 감염원과 감염자간에 긴밀한 접촉이 필요하다. 오염된 물건이나 손의 오염을 통한 간접 전파, 또는 작은 입자 분무에 의해 직접 전파될 수 있으나 각각의 기여도는 명확하지 않다<sup>[8]</sup>.

잠복기간은 1~4일이고 평균 2일이다<sup>[9]</sup>. 성인은 증상 발생 하루 전부터 5~10일까지 바이러스를 배출하며, 바이러스의 양이나 감염력은 증상 발생 3~5일 후부터 감소한다<sup>[10-11]</sup>. 어린이는 증상이 발생하기 수 일 전부터 바이러스를 배출할 수 있으며 증상이 발생하고 10일이 지난 후에도 감염력이 있을 수 있다<sup>[12]</sup>.

## 03 임상증상

인플루엔자는 무증상 감염부터 가벼운 상기도 감염, 그리고 폐렴, 뇌염, 심근염, 급성신부전, 기저 질환의 급성 악화와 같은 중증 합병증까지 유발할 수 있다. 인플루엔자



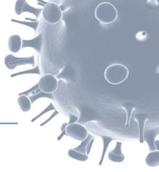
에 감염되면 갑작스러운 발열과 함께 기침, 콧물, 코막힘, 인후통이 발생하며, 근육통, 두통, 무력감과 같은 전신증상과 안구통과 광과민 안구통과 같은 안구증상, 설사나 구토와 같은 위장관 증상도 동반 될 수 있다. 합병증이 없는 인플루엔자는 대부분 3~7일 후에 호전되지만 기침과 무력감은 2주 이상 지속될 수 있다<sup>[13]</sup>.

인플루엔자로 인한 합병증은 고령자, 만성심폐질환자, 당뇨환자, 신질환자, 간질환자 등과 같은 만성질환자에서 발생할 수 있다<sup>[14-15]</sup>. 인플루엔자 감염의 가장 흔한 합병증은 폐렴이며, 이차적으로 세균성 폐렴을 동반할 수 있다. 인플루엔자 바이러스 자체에 의한 폐렴은 드물게 발생하지만 발생할 경우 사망률이 높다<sup>[16]</sup>. 이외에도 만성 폐쇄성 폐질환이나 천식의 급성악화, 만성 간질환의 악화, 신부전의 악화, 심혈관 질환의 악화나 중이염, 부비동염 등의 합병증도 관찰된다<sup>[13, 17-18]</sup>. 드물지만 인플루엔자 감염 후 심근염, 심낭염, 근육염, 횡문근융해 등의 합병증이 보고되며 중추신경계 합병증으로 뇌염, 횡단 척수염 등이 발생할 수 있다<sup>[19-22]</sup>. 초기에 합병증이 없더라도 위중한 상태로 진행할 수 있는데, 호흡곤란, 청색증, 빈호흡, 객혈, 흉통, 저산소혈증과 같은 심폐기능 부전의 징후나, 의식변화, 경련, 마비 등과 같은 중추신경계 이상소견, 활동량 감소, 어지러움, 소변량 감소 등과 같은 심각한 탈수의 소견을 보이는 경우에는 경각심을 가져야 한다. 치료 시작 후 임상적 호전 없이 바이러스가 계속 분리되거나 세균에 의한 이차 감염이 동반되는 경우에는 환자에 대한 재평가와 그에 따른 추가적인 조치가 필요하다.

## 04 진단

### 임상적 진단

인플루엔자 유행 시에는 증상만으로 인플루엔자를 의심하고 치료할 수 있다. 인플루엔자 유사질환 (influenza-like illness, ILI) 이란 갑작스러운 발열과 함께 기침 또는 인후통을 보이는 경우를 말하며 이 경우 실험실 확진 없이 치료를 시작할 수 있다. 인플루엔자 유사질환은 인플루엔자 이외의 다른 호흡기 바이러스에 의한 감염에서도 나타날



수 있어 제한점이 있다. 인플루엔자 유사질환의 임상진단 양성 예측율은 지역사회 내의 인플루엔자 유행 정도에 따라 달라질 수 있으며 성인에서는 60~87% 범위로 보고되고 있다<sup>[23-25]</sup>. 특히, 인플루엔자 유행시기 중에는 백신접종 여부와 상관없이 발열과 함께 기저 호흡기 질환이 갑자기 악화되는 경우, 특히 고령자에서 발열의 유무와 상관없이 기저 호흡기 질환이 악화되거나 새롭게 발생하는 경우, 원인이 불명확한 중증의 급성열성 질환이나 원인 불명의 저체온증을 보이는 경우, 소아에서 발열 이외에 다른 증상이 없는 경우, 입원 환자에서 새롭게 발열이나 호흡기 질환이 발생한 경우에는 전형적인 인플루엔자 유사질환이 아니더라도 인플루엔자를 의심해야 한다.

### 실험실적 진단

인플루엔자를 진단할 수 있는 검사 방법으로는 신속항원검사, RT-PCR 검사, 세포 배양 검사, 혈청 검사 등이 있다. 신속항원검사와 RT-PCR 검사는 검사 결과를 빠르게 확인해야 하는 임상 상황에서 주로 이용되고, 배양검사나 혈청검사는 바이러스 주의 특성이나 항체가를 확인하는 실험연구와 역학연구에서 주로 이용된다.

#### 1) 진단검사

- ① 신속항원검사: 인플루엔자 바이러스의 단백질을 검출하는 방법으로 10~30분 이내에 검사결과를 알 수 있다. 검사의 특이도는 90% 이상으로 높으나 민감도는 소아에서 70~90%, 성인에서 40~60%로 낮다<sup>[26-29]</sup>.
- ② RT-PCR: 인플루엔자 바이러스의 핵산을 검출하는 방법으로 민감도와 특이도가 가장 높은 검사이며, 4~6시간 후에 검사결과를 알 수 있다. 세포배양 검사보다 민감도가 높아 확진 검사로 사용되며 바이러스의 아형을 구별 할 수 있다<sup>[30]</sup>.
- ③ 배양검사: 바이러스 증식이 용이한 세포 또는 계란에 접종하여 배양하는 것으로 양성 결과는 2~10일, 음성 결과는 10~21일 소요된다. 바이러스 주의 특성을 파악하는데 가장 기본이 되는 검사로 항바이러스제 내성연구 등 실험실 연구에 주

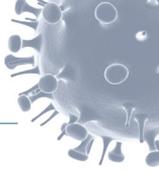


로 쓰인다.

- ④ **혈청검사:** 급성기와 회복기의 혈청에서 인플루엔자 특이 항체가의 변화를 보는 것으로 백신 접종에 따른 항체 반응을 평가하는 실험연구나 감염자 발생을 파악하는 역학 연구 등에 사용된다<sup>[30]</sup>.

## 2) 검체 채취

일반적으로 비인두 흡인(nasopharyngeal aspirate)이나 비인두 도말(nasopharyngeal swab)이 선호되고, 구인두(oropharyngeal aspirate or swab) 검체와 객담(sputum)은 분리율이 떨어진다<sup>[31]</sup>. 영유아는 코흡입(nasal aspirate)과 코도말(nasal swab)이 적합하다<sup>[32-33]</sup>. 기도 흡인물(endotracheal aspirate)과 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage)은 하기도 감염이 있는 경우에 시행한다. 호흡기 검체는 채취 후 즉시 검사를 시행해야 하며 지연될 경우 냉장 보관해야 한다.



## 치료적 항바이러스제 사용 지침

### 핵심질문 1.

#### 국내에서 인플루엔자에 사용 가능한 항바이러스제에는 어떤 것이 있는가?

- 국내에서 인플루엔자 환자의 치료에 허가를 받은 항바이러스제는 oseltamivir, zanamivir, peramivir, amantadine이다.
- 유행주의 내성 양상에 근거하여 항바이러스제를 선택해야 한다. 항바이러스제 내성은 계속 변화할 수 있으므로 최근 내성 양상과 항바이러스제 사용 지침을 확인해야 한다(III A).
- Amantadine의 경우 치료 중 내성 발생 가능성이 높고 최근 유행하는 A형 인플루엔자가 amantadine에 내성이므로 일반적으로 사용을 권고하지 않는다(IA).
- 2014~2015절기 기준으로 국내에서 인플루엔자 환자에게 효과적으로 사용할 수 있는 항바이러스제는 oseltamivir, zanamivir, peramivir이다(IA).

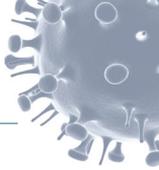
2016년 현재 국내에서 인플루엔자 환자에게 처방이 가능한 허가 받은 항바이러스제는 amantadine, oseltamivir, zanamivir, peramivir이다. Amantadine은 1세 이상 소아와 성인에서 A형 인플루엔자의 예방과 치료, oseltamivir는 만기 2주 이상 영아부터 성인까지 A형 또는 B형 인플루엔자의 치료, zanamivir는 7세 이상의 소아와 성인에서 A형 또는 B형 인플루엔자의 예방과 치료, peramivir는 성인에서 A형 또는 B형 인플루엔자의 치료에 사용할 수 있도록 허가되어 있다. 그러나 이 모든 항바이러스제를 유행 절기마다 사용 가능한 것은 아니다. 인플루엔자 바이러스는 빈번하게 돌연변이를 일



오지기 때문에 특정 항바이러스제에 내성인 인플루엔자 바이러스가 유행할 가능성이 존재한다. 예를 들어, 2008~2009절기 유행한 A(H1N1) 인플루엔자 바이러스의 경우 H275Y 돌연변이로 인해 당시 미국감염학회의 인플루엔자 진료지침에서는 zanamivir 나 amantadine를 사용하도록 권고한 바 있다. 이와 같이 인플루엔자의 항바이러스제 내성 양상은 계속 변화할 수 있으므로 인플루엔자에 대한 항바이러스제 선택 시 최신 내성 양상과 항바이러스제 사용 지침을 근거하여 항바이러스제를 선택해야 한다. 국내에서 유행하는 인플루엔자 바이러스의 내성 자료는 질병관리본부에서 발표하고 있다 ([www.cdc.go.kr](http://www.cdc.go.kr)).

인플루엔자 항바이러스제 중 amantadine은 A형 인플루엔자 바이러스의 M2 단백질에 대해 억제 작용을 일으켜 효과를 발휘하기 때문에 A형 인플루엔자 바이러스에 대해서만 효과적이며 B형 인플루엔자 바이러스에 대해서는 효과가 없다. A형 인플루엔자 환자에게 amantadine을 투여하는 경우 발열 기간이 약 1일 단축되었다는 연구결과가 있다<sup>[34]</sup>. 그러나 amantadine 사용 시 유도내성 발현율이 높아 치료 실패 가능성이 있는 것으로 알려져 있다. 또한, 2003~2004절기 이후 amantadine 내성률이 높게 유지되고 있다. 미국 질병통제센터의 세계보건기구협력센터에 수집된 A형 인플루엔자 바이러스의 분석 결과를 보면, 1994~1995절기 A형 인플루엔자 바이러스의 amantadine 내성률은 0.4%였으나, 2003~2004절기에는 12.3%로 증가했고 2005~2006절기의 amantadine 내성률은 92%였다<sup>[5, 35]</sup>. 2009년 대유행 당시에도 amantadine에 대해 높은 내성을 보였다. 2014~2015절기에도 내성률이 90%이상으로 높게 유지되고 있어 amantadine의 사용은 권고하지 않는다<sup>[36]</sup>.

Neuraminidase 억제제인 oseltamivir, zanamivir, peramivir는 인플루엔자 바이러스의 표면 당단백 항원인 neuraminidase의 작용을 억제하므로 A형 및 B형 인플루엔자 모두에 효과적이다. 건강한 성인 인플루엔자 환자를 대상으로 한 임상연구에서는



oseltamivir나 zanamivir를 사용하는 경우 증상 기간이 약 1일 가량 단축되는 결과를 보였다<sup>[37-43]</sup>. 자료가 제한적이기는 하나 zanamivir나 oseltamivir가 심각한 인플루엔자 합병증을 예방하는데 효과적이라는 보고도 있다. 10개의 임상연구를 분석한 연구 결과에 의하면 실험실적으로 확진된 인플루엔자 환자가 oseltamivir를 복용하는 경우 위약을 복용한 환자에 비해 폐렴 발생 위험이 50% 가량 낮았으며 입원율도 유사한 정도로 감소되는 결과를 보였다<sup>[44]</sup>. 그러나 최근에 발표된 oseltamivir 또는 zanamivir의 효과를 비교한 메타분석에서는 oseltamivir나 zanamivir 모두 폐렴의 발생을 유의하게 줄이지는 못했다는 결과를 보였다<sup>[45-46]</sup>. 천식이 있는 소아를 대상으로 한 연구에서는 인플루엔자 바이러스에 감염된 환자에게 oseltamivir를 투여하는 경우 위약투여군에 비해 폐기능이 개선되었고 천식의 급성 악화가 적게 나타났다는 보고가 있다<sup>[47]</sup>. 하지만 최근의 메타 연구에서는 천식이 있는 소아에서 인플루엔자의 치료 효과가 통계적으로 유의하지 않은 결과를 보였다<sup>[45-46]</sup>. Peramivir는 사용이 허가된 나라가 적어 임상자료가 많지 않지만 oseltamivir 치료와 비교하여 대부분 동등한 효과를 보였다<sup>[48-49]</sup>.

최근 유행한 인플루엔자 바이러스는 모든 neuraminidase 억제제에 감수성을 보이고 있고 A형 인플루엔자 바이러스는 대부분 amantadine에 내성을 보이고 있으므로 2014~2015절기를 기준으로 국내에서 인플루엔자 환자에게 효과적으로 사용할 수 있는 항바이러스제는 oseltamivir, zanamivir, peramivir이다.



## 핵심 질문 2.

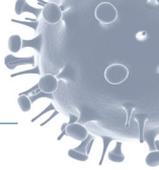
### 어떤 환자에게 항바이러스제를 투여해야 하는가?

인플루엔자가 실험실적으로 확진 되거나, 유행 기간 중 임상적으로 인플루엔자가 강력히 의심되는 환자로 다음 중 한 가지 이상 해당되는 경우 항바이러스제 투여 대상이 된다(A).

- 인플루엔자로 입원한 환자
- 중증 인플루엔자이거나 합병증을 동반하고 있는 환자
- 임상경과가 악화되는 환자
- 중증으로 진행하거나 합병증 발생의 위험이 높은 고위험군 환자
  - ① 2세 미만 소아, 65세 이상 노인
  - ② 만성호흡기질환자, 심혈관질환자(단순 고혈압 제외), 만성신장질환자, 만성간질환자, 대사질환자, 이상혈색소증환자, 신경계질환자(신경근육질환, 간질, 뇌졸중, 뇌성마비 등), 악성종양환자
  - ③ 면역저하자
  - ④ 임신부, 출산 2주 이내인 산모
  - ⑤ 장기간 아스피린 투여 중인 소아, 비만자, 장기요양시설거주자

고위험군이 아닌 환자라도 증상 발생 48시간 이내 항바이러스제 투여가 가능한 경우 질병기간 단축과 증상 완화를 목적으로 항바이러스제를 투여할 수 있다(B).

인플루엔자 환자에 대한 항바이러스제 투여 여부는 환자의 중증도, 증상 발생 후 경과 시간, 환자의 기저질환 등을 감안하여 임상적으로 결정되어야 한다. 항바이러스제를 48-72시간 이내에 투여할 경우 치료 효과가 높기 때문에 실험실 검사결과가 보고되기



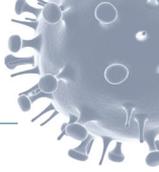
까지 기다린 후에 투약을 결정하면 효과적인 투약시기를 놓칠 수 있다. 조기에 검사 결과를 알 수 있는 신속항원검사는 민감도가 낮고 위음성이 높기 때문에 결과가 음성이라도 인플루엔자 감염을 완전히 배제할 수 없다<sup>[50-51]</sup>. 따라서 항바이러스제 투여대상은 인플루엔자로 확진된 환자뿐 만 아니라 인플루엔자 유행기간 중 인플루엔자 유사질환에 합당한 소견을 보이거나 인플루엔자 감염이 강력히 의심되는 환자도 포함한다.

국외의 인플루엔자 항바이러스제 투여지침에는 입원환자나 중증환자 또는 고위험군 환자에게 항바이러스제를 투여할 것을 공통적으로 권고하고 있다. 가장 최근에 발간된 미국 질병통제센터와 미국 소아과학회의 인플루엔자 항바이러스제 투여지침에서는 입원환자, 중증이거나 합병증을 동반하는 경우, 합병증 발생이 높은 고위험군을 대상으로 항바이러스제 투여를 권고하였고 합병증 발생의 위험이 높지 않은 환자가 외래로 내원한 경우라도 증상이 발생한 후 48시간 이내라면 항바이러스제 투여를 고려하도록 권고하였다<sup>[52-53]</sup>. 미국감염학회의 인플루엔자 진료지침에서는 증상 발생 후 48시간 이내에 항바이러스제 투여가 가능한 경우 합병증 발생 가능성이 높은 고위험군, 입원치료가 필요한 환자에게 항바이러스제 투여를 권고하며 외래환자라도 환자가 질병기간을 단축시키고 합병증 발생 위험을 경감시키기 원하거나 고위험군과 밀접한 접촉을 하는 경우에는 항바이러스제 사용을 권고하였다<sup>[30]</sup>. 또한 증상 발생 후 48시간 이상 경과되었더라도 입원치료가 필요하거나 중등도 이상의 임상경과를 보이는 경우, 고위험군인 경우에는 항바이러스제를 사용하도록 권고하였다. 이외에 영국 국립보건임상연구소의 인플루엔자 항바이러스제 투여지침에서도 고위험군에 대한 항바이러스제 투여를 권고하였고, 캐나다 임상미생물 및 감염학회의 인플루엔자 항바이러스제 투여지침에서도 중증환자나 고위험군에게 항바이러스제 투여를 권고하였다<sup>[54-55]</sup>. 독일의 인플루엔자 항바이러스제 투여지침에서는 증상이 발생한 후 48시간 이내이고 인플루엔자 감염이 실험실적으로 확진 되었거나 강력히 의심되는 경우 항바이러스제 투여가 가능하며, 합병증 발생의 위험이 높은 고위험군에게 항바이러스제 투여를 권고했다<sup>[56]</sup>.



고위험군에 대한 정의는 각 지침 별로 약간의 차이를 두고 기술하고 있으나 2세 미만 소아, 65세 이상 노인, 만성호흡기질환자, 만성심장질환자, 만성신질환자, 만성간질환자, 만성대사질환자, 이상혈색소증환자, 신경계질환자, 악성종양환자, 면역억제제를 복용 중이거나 HIV 감염인과 같은 면역저하자, 장기간 아스피린 투여 중인 소아, 장기요양시설거주자는 대개 공통적으로 인플루엔자 고위험군으로 분류하고 있다. 이와 같은 고위험군은 비고위험군에 비해 중증 합병증이 나타나거나 사망할 위험성이 높은 것으로 알려져 있다<sup>[52]</sup>. 소아의 경우 일반적으로 5세 미만은 인플루엔자 감염 후 합병증 발생의 위험이 높은 것으로 알려져 있으며, 특히 2세 미만 소아의 입원율과 합병증의 빈도는 고위험군의 성인이나 노인과 유사한 정도이다<sup>[52, 57-58]</sup>. 이에 따라 세계보건기구, 미국 질병통제센터, 미국감염학회, 미국소아과학회 등에서는 2세 미만을 항바이러스제 사용이 필요한 고위험군으로 정의하고 있다. 일부 진료지침에서는 5세 미만 소아를 중증 인플루엔자 발생의 고위험군으로 정의하여 항바이러스제 치료의 대상자에 포함하고 있으나, 나이 외의 위험인자가 없는 소아에서의 경증 인플루엔자에 대하여는 항바이러스제를 선택적으로 사용하도록 권고하고 있다<sup>[59]</sup>. 소아를 대상으로 한 연구에서 출생 시 미숙아였던 영아의 경우 인플루엔자로 인해 입원할 확률이 증가하는 것으로 알려져 있으나 진료지침들에 반영되기에는 아직 근거가 충분하지 않다. 2009년 인플루엔자 대유행 시기부터는 임신부와 출산 2주 이내의 산모가 고위험군으로 강조되고 있으며, 비만이 고위험인자로 새롭게 인지되었다<sup>[60-61]</sup>. 일반적으로 임신한 여성은 면역기능 및 심폐기능의 변화로 인해 인플루엔자 바이러스에 감염될 경우 비임신 여성에 비해 중증 질환으로 진행할 가능성이 더 높고 조산의 확률이 증가하는 것으로 확인되었다<sup>[62-64]</sup>. 또한 체질량지수가 30~40 kg/m<sup>2</sup> 이상인 비만자는 2009년 인플루엔자 대유행 당시 중환자실 입원율, 사망률, 인공호흡기 이용률이 높고 재원기간이 길다는 연구 결과가 보고되었다<sup>[65-67]</sup>.

외래로 내원하고 합병증을 동반하지 않은 비고위험 환자의 경우 항바이러스제를 투여하지 않더라도 대개 임상적으로 호전되는 경과를 보인다. 그러나 약 25개의 임상연구



(oseltamivir 연구 15개, zanamivir 연구 10개)를 종합하여 분석한 한 연구에서는 평소 건강하였던 인플루엔자 환자에게 oseltamivir를 투여한 경우 위약을 투여한 경우에 비해 증상 기간을 21시간 가량 단축시킨다고 보고하였다(95% CI -29.5~12.9 시간,  $P < 0.001$ )<sup>[68]</sup>. 따라서 항바이러스제의 공급이 매우 제한된 상황이 아니고 증상이 발생한 후 48시간 이내에 항바이러스제 투여가 가능한 경우에는 질병 기간의 단축이나 증상 완화를 목적으로 항바이러스제를 투여할 수 있다.

### 핵심 질문 3.

#### 가장 적절한 항바이러스제 투여 시점은 언제인가?

- 증상 발생 48시간 이내에 가능한 빨리 항바이러스제 투여를 시작해야 한다(IA).
- 입원환자, 중증이거나 합병증을 동반한 환자, 임상경과가 계속 악화되는 환자는 증상 발생 48시간 경과 후라도 항바이러스제를 투여할 수 있다(IIb).
- 항바이러스제 투여 여부는 실험실적 진단 검사 결과가 보고되기 전이라도 환자의 임상적인 상태를 바탕으로 결정되어야 한다(IIa).

대부분의 인플루엔자 항바이러스제 투여지침에서는 가능한 증상 발생 후 48시간 이내에 빨리 항바이러스제를 투여하도록 권고하고 있다. 항바이러스제 임상연구의 대부분이 증상 발생 후 48시간 이내인 환자를 대상으로 수행되었는데, 중증 상태가 아니고 고위험군에 해당되지 않는 인플루엔자 환자의 경우 증상 발생 48시간 이후에 항바이러스제를 투여할 경우 효과가 적거나 없었다. 그러나 중증환자를 대상으로 수행된 관찰연구 결과에서는 항바이러스제 투여 시작 시점이 증상 발생 후 48시간이 경과한 경우라도 인



플루엔자 감염으로 인한 합병증과 사망이 감소하는 것을 보고하였다<sup>[69-70]</sup>. 미국 감염학회, 미국 질병통제센터, 미국 소아과학회 지침에서는 중증 환자의 경우 증상이 발생한 후 48시간 이상 경과하였더라도 항바이러스제 투여가 도움이 될 수 있다고 기술하고 있다. 따라서 인플루엔자 항바이러스제는 증상 발생 48시간 이내 투여하되 입원환자, 중증이거나 합병증을 동반한 환자, 임상경과가 계속 악화되는 환자는 증상이 발생하고 48시간이 경과한 이후라도 항바이러스제를 투여할 수 있다.

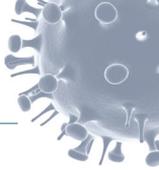
항바이러스제 투여 여부는 실험실적 검사 결과가 보고되기 전이라도 환자의 증상을 토대로 임상적 판단 만으로도 결정할 수 있다. 실험실적인 확진 결과 확인 후 항바이러스제 투여 여부를 결정하게 되면 적절한 투여시기를 놓칠 수 있다. 빨리 검사 결과를 확인할 수 있는 신속항원검사는 낮은 민감도로 인해 음성 결과를 보이더라도 인플루엔자 감염 여부를 완전히 배제할 수 없다.

#### 핵심 질문 4.

#### 일반적인 항바이러스제 용법은?

- 정상 신기능 환자에서 항바이러스제 용법은 환자의 연령, 체중에 따라 달라진다 (표 6)(A).
- 항바이러스제 치료기간은 환자의 상태에 따라 연장을 결정하며, 병합사용이 효과적인지에 대한 임상자료는 충분하지 않다.

정상 신기능 환자에서 일반적인 항바이러스제 용법은 환자의 연령, 체중에 따라 달라지며 표 6과 같다.



**Table 6.** Recommended dosage of antiviral medications for treatment

	Oseltamivir	Zanamivir	Peramivir	Amantadine
from 2 wks to < 1 yr	3 mg/Kg as oseltamivir <sup>a</sup> twice daily for 5 days orally	Not approved	Not approved	Not approved
1~6 yrs	one-time dose by child's weight <sup>b</sup> twice daily for 5 days orally	Not approved	Not approved	2.5 mg/kg twice daily (Max. 150 mg/day) continue for 24–48 hours after symptom resolution orally
1~6 yrs	one-time dose by child's weight <sup>b</sup> twice daily for 5 days orally	10 mg (2 inhalations) twice daily (= 20mg per day) for 5 days	Not approved	2.5 mg/kg twice daily (Max. 150 mg/day) continue for 24–48 hours after symptom resolution orally
10~12 yrs	one-time dose by child's weight <sup>b</sup> twice daily for 5 days orally	10 mg (2 inhalations) twice daily (= 20mg per day) for 5 days	Not approved	100mg twice daily continue for 24–48 hours after symptom resolution orally
13~17 yrs	75mg twice daily for 5 days orally	10 mg (2 inhalations) twice daily (= 20mg per day) for 5 days	Not approved	100mg twice daily continue for 24–48 hours after symptom resolution orally
> 18 yrs	75mg twice daily for 5 days orally	10 mg (2 inhalations) twice daily (= 20mg per day) for 5 days	300 mg one dose intravenously	100mg twice daily continue for 24–48 hours after symptom resolution orally

<sup>a</sup>0.5 mL/kg as oral suspension (6 mg/mL)

<sup>b</sup>recommended dosage for one-time dose by child' weight: weight ≤15 kg, 30 mg;

15 kg < weight ≤23 kg, 45 mg;

23 kg < weight ≤40 kg, 60 mg;

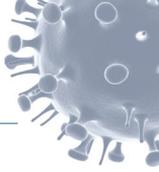
40 kg < weight, 75 mg



Oseltamivir 경구투여 시 복용 1시간 이내에 구토하는 경우 재투여를 할 수 있다. 소아에게 oseltamivir 투여 시 소아용 제제(30 mg 또는 45 mg)를 사용하는 것이 바람직하며, 캡슐을 삼키기 어려운 경우에는 oseltamivir 현탁용 분말로 현탁액을 조제하여 사용한다. Oseltamivir 현탁용 분말이 공급되지 않는 경우에는 oseltamivir 캡슐을 제거하고 내용물을 부용제에 섞어 정해진 용량만큼 덜어서 투약할 수 있다. Zanamivir는 정해진 디스크 할러를 통한 경구흡입으로 투여해야 하며, zanamivir 분말을 이용해서 기계 환기(mechanical ventilation)를 하는 환자에게 투여할 경우는 환기 관련 튜브가 막힐 수 있으므로 제공된 디스크 할러를 제외한 방법으로 투여해서는 안 된다.

인플루엔자 진단검사를 시행하고 결과가 보고되기 전에 항바이러스제 투여를 시작한 경우 실험실적 검사 결과가 음성으로 보고되면 항바이러스제를 계속 유지할 것인지, 중단할 것인지에 대해서 다소 이견이 있다. 그러나 어떤 진단검사 방법이나 위음성의 가능성이 있다는 점, 인플루엔자일 경우 항바이러스제를 지속하는 것이 바이러스 배출과 전파를 감소시킬 수 있다는 점을 감안한다면 가능한 일반적인 치료 일정을 유지하는 것이 바람직하다. 미국 질병통제센터의 치료지침에서도 실험실적 검사 결과가 음성으로 보고되더라도 다른 질환으로 진단되지 않는 한 항바이러스제 치료일정을 마무리할 것을 권고하고 있다.

일반적으로 권고되는 투여기간 동안 항바이러스제를 투여하여도 중증상태가 지속되는 경우 투여 기간을 연장하는 것이 효과적인지에 대한 임상자료는 부족하다. 그러나 2009년 인플루엔자 대유행 당시 많은 전문가들이 장기간의 항바이러스제 투여가 도움이 될 수 있다는 의견을 밝힌 바 있으며 세계보건기구의 대유행 인플루엔자 항바이러스제 투여지침도 5일간 항바이러스제를 사용했더라도 임상적 호전을 보일 때까지 항바이러스제 투여를 연장할 수 있다고 권고한 바 있다. 2011년 미국 질병통제센터의 인플루엔자 항바이러스제 지침에서도 5일간의 항바이러스제 치료에도 중증 상태가 호전되지



않는 환자는 장기간의 항바이러스제 투여를 고려할 수 있다고 기술하고 있다<sup>[52]</sup>. 단, 이와 같은 중증환자의 경우 바이러스 증식이 지속되는지, 항바이러스제 내성이 없는지에 대한 모니터링이 필요하다.

항바이러스제의 병합사용에 대한 자료는 매우 제한적이다. 2008~2009절기에 계절 인플루엔자 감염자에 대해 oseltamivir 단독치료, zanamivir 단독치료, oseltamivir와 zanamivir 병합치료의 효과를 비교한 전향적 연구에서는 oseltamivir와 zanamivir 병합치료가 oseltamivir 단독치료에 비해 오히려 치료효과가 떨어지는 결과를 보였고 zanamivir 단독치료와는 유의한 차이를 보이지 않았다<sup>[71]</sup>. 2009년 인플루엔자 A(H1N1) 대유행 당시 중환자실로 입원한 중증 인플루엔자 환자에 대해 oseltamivir 단독치료와 oseltamivir, amantadine, ribavirin 병합치료의 치료효과를 비교한 후향적 연구에서도 병합치료를 한 경우 14일 사망률 및 90일 사망률이 더 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 결과는 아니었다<sup>[72]</sup>. 현재까지의 연구 결과로는 항바이러스제의 병합사용이 더 효과적인지 판단할 수 없으며, 향후 추가적인 연구를 통해 항바이러스제 병합사용의 권고안 마련이 필요하다.



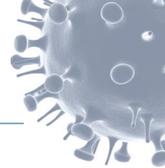
### 핵심 질문 5.

#### 환자 상태에 따른 항바이러스제 용법은?

- 신기능 저하자에게 oseltamivir, peramivir, amantadine을 투여하는 경우 사구체 여과율(creatinine clearance, CrCl)에 따라 투여 용량을 감량해야 하며(IA), zanamivir의 흡입 투여는 용량 조절이 필요하지 않다(표 7)(IIIb).
- 간기능 저하자에게 oseltamivir, zanamivir 투여 시 용량조절에 대한 자료는 없으며, peramivir, amantadine은 용량 조절이 필요하지 않다(IIIb).

신기능이 저하된 환자에게 oseltamivir, peramivir, amantadine을 투여하는 경우 혈청 내 약물 농도가 증가할 수 있다. 따라서 신기능 저하자에게 oseltamivir, peramivir 또는 amantadine을 투여하는 경우 사구체여과율에 따라 투여 용량을 감량해야 한다(표 7). 흡입제인 zanamivir는 전신적으로 흡수되는 양이 극히 일부이기 때문에 신기능 저하자에게 약물이 축적되어 문제를 일으킬 가능성은 높지 않다. 실제 제조사의 설명서와 미국 질병통제센터의 인플루엔자 항바이러스제 투여지침에서도 5일간의 일정으로 신기능 저하자에게 zanamivir 흡입제를 사용하는 경우 용량 조절을 권하지 않는다<sup>[52]</sup>.

간기능저하자에게 oseltamivir나 zanamivir를 투여하는 경우 안전성이나 효능에 관한 자료는 거의 없다. Peramivir는 대개 간에서 대사되지 않기 때문에 간기능이 저하된 환자에서 특별히 용량조절은 필요하지 않다. Amantadine을 투여하는 경우 드물게 가역적인 간효소 수치의 상승이 관찰되나 amantadine과의 인과관계가 확립되어 있지 않으며 간기능저하자에게 투여 시 이상반응이 증가한다는 보고는 없다.


**Table 7.** Dosing recommendations for treatment of persons with renal impairment

Antivirals	Creatinine Clearance (ml/min/m <sup>2</sup> )	Dosing recommendations
Oseltamivir	30 ≤ CrCl < 60	30 mg twice daily
	10 ≤ CrCl < 30	30 mg once daily
	CrCl < 10	Not approved
	ESRD patients on hemodialysis	30 mg immediately and then 30 mg after every hemodialysis cycle
	ESRD patients on CAPD	A single 30 mg dose immediately
	CRRT	75mg twice daily
Zanamivir, inhalation	no dose adjustment required	
Peramivir (based on single dose recommendation)	30 ≤ CrCl < 50	75 mg twice daily
	10 ≤ CrCl < 30	50 mg (1/6 dosage of regular dose)
	CrCl < 10	50 mg (1/6 dosage of regular dose)
	ESRD patients on hemodialysis	50 mg (1/6 dosage of regular dose)
	ESRD patients on CAPD	No clear recommendation
	CRRT	100 mg once daily
Amantadine	30 ≤ CrCl < 50	100 mg every 24 hours after 200mg loading dose
	15 ≤ CrCl < 30	100 mg every 48 hours after 200mg loading dose
	CrCl < 15	A single 200 mg dose
	ESRD patients on hemodialysis	A single 200 mg dose <sup>a</sup>
	ESRD patients on CAPD	No clear recommendation
	CRRT	No clear recommendation

<sup>a</sup>Caution: Not removed by conventional hemodialysis

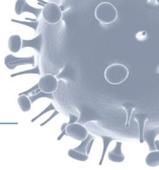


### 핵심 질문 6.

#### 임신부에서 항바이러스제 치료는?

- Oseltamivir, zanamivir, amantadine은 미국 식품의약국 임신 위험 분류 (pregnancy risk category) 상 C등급이지만, 임신부는 인플루엔자 고위험군에 해당하므로 위험과 이득을 고려하여 항바이러스제를 투여할 수 있다(IIIb).
- Peramivir는 임신부에서의 안전성에 대한 자료가 부족한 상태이므로 임신부에게 사용하지 않는다(IIIb).

Oseltamivir, zanamivir, amantadine은 미국 식품의약국의 임신 위험 분류 상 C 등급으로 되어 있다<sup>[52]</sup>. 그러나 임신 중 항바이러스제를 복용한 사례들에서는 항바이러스제와 명확한 인과관계가 확인된 이상반응은 발견되지 않았다<sup>[73-74]</sup>. 임신부가 인플루엔자에 감염되면 중증으로 진행하거나 합병증 발생 위험이 높다는 보고가 있다<sup>[75-76]</sup>. 특히 2009년 인플루엔자 대유행 이후 임신부가 인플루엔자의 고위험군으로 강조되면서, 2010년 세계보건기구의 대유행 인플루엔자 항바이러스제 투여지침 및 2011년 미국 질병통제센터의 인플루엔자 항바이러스제 투여지침에서는 임신이 항바이러스제 투여의 금기로 고려되어서는 안 된다고 기술하고 있다. 따라서 인플루엔자 감염이 의심되거나 확인된 임신부는 항바이러스제 투여의 위험과 이득을 고려하여 항바이러스제를 투여할 수 있다. 그러나 peramivir의 경우 임신부에서 사용 시 안전성에 대한 자료가 없으므로 임신부에게 사용해서는 안 된다.



### 핵심 질문 7.

#### 1세 미만 영아, 미숙아에서 항바이러스제 치료는?

- 만삭 2주 이상이고 1세 미만의 영아는 인플루엔자 고위험군에 해당되므로 항바이러스제를 투여한다(A).
- 만삭 2주 이상이고 1세 미만의 영아에서 인플루엔자 치료에 허가를 받은 항바이러스제는 oseltamivir 현탁용 분말이다.
- 만삭 2주 미만 영아와 1세 미만의 미숙아는 항바이러스제 사용의 위험과 이득을 고려하여 oseltamivir 투여한다(표 8)(III C).

**Table 8.** Dosing recommendations for treatment of children aged < 1 year or premature infants

Antivirals	Age	Dosing recommendations
Oseltamivir	Premature infants < full term 2 weeks infants	Not approved No dosing recommendation <sup>a</sup>
	≥ full term 2 weeks infants, and < 1 years old	3 mg/kg/dose twice daily for 5 days <sup>b</sup>

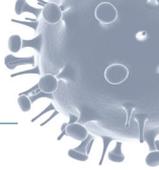
<sup>a</sup>refer to text for dosing recommendations

<sup>b</sup>0.5 mL/Kg as oral suspension (6mg/mL)



2016년에 현탁액 oseltamivir가 만삭 2주 이상 영아에서 사용이 허가되었다. 이는 기존의 1세 이상 사용 허가에서 확대된 것이다. 이전에는 동물 실험에서 중추신경계 이상의 우려가 제기되어 1세 미만에서 사용을 제한하였다<sup>[77]</sup>. 그러나 2009년 인플루엔자 대유행이 발생하자 1세 미만의 영아 또는 미숙아에서도 항바이러스제 사용의 필요성이 대두되었다. 이에 미국에서는 1년 동안 한시적으로 1세 미만 영아에 대한 oseltamivir의 응급 사용을 허가하였고, 1회 용량 3 mg/kg 로 하루 2회 처방하도록 용량을 제시하였다. 우리나라도 미국과 동일하게 신종 인플루엔자 유행 상황에 한해 1세 미만 영아의 치료를 위해 oseltamivir 사용을 한시적으로 승인하였다. 대유행 이후 oseltamivir의 응급사용허가는 중지되었으나, 이 연령층에 대해 수집된 자료와 이상반응에 대한 연구를 바탕으로 만삭 2주 이상이고 1세 미만 영아에서도 치료목적으로 oseltamivir 사용이 허가되었다. 만삭 2주 미만 영아와 1세 미만의 미숙아는 oseltamivir 사용이 허가되지 않았으나 인플루엔자의 고위험군임을 감안할 때 항바이러스제 사용과 관련된 위험과 이득을 고려하여 oseltamivir 투여를 고려한다.

세계보건기구, 미국 소아과학회에서는 만삭 2주 미만 영아인 경우 미숙한 신장 기능을 고려하여 1일 1회 투여할 것을 권유한다. 신장기능이 저하되었거나 정상적인 경구섭취를 하지 못하는 영아의 경우에도 감량을 권고한다. 미숙아의 경우 신장기능이 아직 정상치에 도달하지 못하므로 체중을 기반으로 하는 용량은 적합하지 않을 수 있다. 미숙아에게 대략 1mg/kg 1일 2회 처방으로 만삭아의 3mg/kg 1일 2회 용법과 비슷한 혈중 농도에 도달할 수 있었다는 제한된 자료가 있으므로, 이러한 용량도 고려해 볼 수 있겠으나 미숙아에 대한 권장 용량을 확립하려면 추가적인 연구가 필요하다<sup>[78]</sup>.



## 핵심 질문 8.

### 면역저하자에서 항바이러스제 치료는?

- 면역저하자에서 인플루엔자 감염이 의심되면 즉시 항바이러스제를 투약한다(AII).
- 항바이러스제의 투약기간은 표준치료기간 이상 필요할 수 있다(AIII).
- 환자의 증상이 소실되더라도 인플루엔자가 더 이상 배출되지 않는지 확인하고 치료를 종료하는 것이 안전하다(BIII).
- 항바이러스제 치료에도 불구하고 바이러스가 지속적으로 배출되면 내성 변이를 고려하여 치료제를 변경하고 항바이러스제 감수성 검사를 시행한다(AIII).
- 면역저하자에서 투약을 증량하거나 병합 요법을 하는 근거는 아직 부족하다.

인플루엔자 치료와 관련하여 면역저하자의 정의를 명확하게 기술한 보고서는 거의 없다. 다만 일부 연구 단체에서 면역저하자의 정의를 다음과 같이 하고 있어 이를 인용한다<sup>[79-80]</sup>. 면역저하자의 정의는 중증의 일차성 면역저하자, 6개월 이내에 암으로 항암치료나 방사선치료를 받는 환자, 장기이식 후 면역억제제를 사용 중인 환자, 12개월 이내에 골수이식을 받았거나 현재 면역억제제를 사용 중인 환자, 이식편대숙주병(graft-versus-host disease)을 앓고 있는 환자, 고용량의 전신적 스테로이드를 사용 중인 환자, 최근 6개월 이내에 면역억제제를 사용했거나 주치의 판단 하에 면역저하자로 판단되는 환자, HIV 환자 중 CD4<200/uL 인 5세 이상의 소아와 성인, 5세 미만 HIV 환자 중 CD4<500/uL인 경우로 한다.

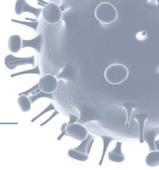
면역저하자에서 인플루엔자 의심 증상이 있다면 검사결과를 기다리지 말고 즉시 항바이러스제 치료를 시작해야 한다. 한 연구에서는 2009년도 인플루엔자 대유행 당시



장기이식 환자 230명 중 인플루엔자 감염으로 인한 폐렴발생은 73명(32%), 중환자실 입원은 37명(16%)이었으며 그 중 10명(4%)이 사망하였다고 보고하였으며 조기 항바이러스제 사용이 사망의 중요한 예후인자였다<sup>[81]</sup>. 조혈모세포이식 후 인플루엔자에 감염된 26명의 환자에게 oseltamivir를 투여한 경우 폐렴이 3명(12%)에서 발생했지만, 치료받지 않은 46명에서는 48%(22명)에서 폐렴이 발생하였다<sup>[82]</sup>. 백혈병 환자를 대상으로 한 연구에서도 항바이러스제를 투약한 군에서 사망자가 없었으나, 항바이러스제를 투약하지 않은 8명 중 3명(38%)이 사망하였다<sup>[83]</sup>. 골수이식을 받은 38명의 환자에서 인플루엔자 유사 증상이 발생한지 48시간 이내에 oseltamivir를 투약한 경우 2명에서 폐렴이 발생하였고 사망자는 없었다<sup>[84]</sup>. 면역저하자 감염에서 항바이러스제는 중요한 예후인자로 확진 검사를 기다리지 말고 의심되면 일단 투약을 시작해야 한다.

항바이러스제 선택은 유행 중인 바이러스의 내성을 고려해야 한다. 현재 amantadine의 내성율이 높기 때문에 oseltamivir, zanamivir, peramivir 사용이 우선된다. 면역저하자에서 oseltamivir, zanamivir, peramivir의 치료효과를 서로 비교한 연구가 없어 어느 치료제가 더 우수하다는 근거는 없다. 다만, oseltamivir는 경구로, zanamivir는 흡입으로, peramivir는 혈관으로 투약하므로 환자의 상태와 투약 경로를 고려하여 약제를 선택한다. Oseltamivir는 cyclosporine, mycophenolate, tacrolimus을 포함한 면역억제제와 약동학적 상호작용이 없다<sup>[85-86]</sup>. 그리고 zanamivir 흡입제는 국소적으로 작용하기 때문에 다른 약제와 상호작용이 없다. Peramivir와 면역억제제의 약동학적 상호작용에 대한 연구결과는 아직 없다.

장기이식 환자에서 항바이러스제 투약기간에 대한 환자 대조군 연구는 없으나 사례 보고를 볼 때 최소 10일간은 항바이러스제를 사용하도록 권고가 있다<sup>[87]</sup>. 면역저자는 감수성 있는 항바이러스제를 사용해도 바이러스가 완전히 제거되지 않고 장기간 인플루엔자에 감염되는 상태가 지속 될 수 있으며 18개월까지 바이러스가 배출된 사례가 있다<sup>[88-90]</sup>. 장기간 지속되는 인플루엔자 감염은 환자의 림프구저하, 하부호흡기 감염, 약제 내성과 관련이 있다<sup>[91]</sup>. 바이러스의 완전한 제거는 환자의 면역저하 정도와 관



련 있으므로 항바이러스제 치료 중에는 면역억제 상태를 최소화 할 수 것이 필요하다<sup>[92-93]</sup>. 항바이러스제 치료 종료 시점에 바이러스의 배출여부를 확인하지 않고 치료를 종료하였다가 다시 악화된 사례가 있다<sup>[94-95]</sup>. 따라서 인플루엔자가 더 이상 검출되지 않는 지 확인하고 치료를 종료하는 것이 안전하다<sup>[96-98]</sup>.

면역저하자에서 항바이러스제 치료 중 유도내성 발생률은 13.3-33%으로 높게 보고된다<sup>[99-101]</sup>. 가장 흔한 원인은 H275Y 변이로 oseltamivir와 peramivir에 내성을 보이지만 zanamivir에는 감수성을 보인다. 약제내성이 발생한 경우 면역저자는 중증의 합병증으로 사망할 가능성이 높다<sup>[100, 102-103]</sup>. 기존 사례보고를 검토해 볼 때 oseltamivir 치료에 효과가 없다면 약제 감수성 검사를 시행하고 zanamivir로 치료제 변경을 고려해 볼 수 있다<sup>[88, 92, 95, 97, 104-109]</sup>. Peramivir 또한 H275Y 내성이 발현될 수 있기 때문에 oseltamivir와 마찬가지로 동일한 치료전략을 적용할 수 있다<sup>[110]</sup>. 그러나 zanamivir도 유도내성이 발생할 수 있어 주의를 해야 한다<sup>[111-114]</sup>. 영국의 지침에서는 면역저하자에서 처음부터 zanamivir를 사용하는 것을 추천하고 있다. Zanamivir 투약 중 호전이 없다면 경험적으로 oseltamivir나 peramivir를 사용하고 감수성 결과에 따라 항바이러스제를 사용해야 한다. 그러나 현재 유통중인 zanamivir는 흡입제 형태로 호흡기 계통으로만 효과가 있을 것으로 생각되기 때문에 바이러스혈증이 발생할 수 있는 중증 상태에서는 효과가 떨어질 수 있어 상황에 따라 감염 전문의와 상의하는 것이 필요하다. 일부 연구에서는 치료시작 후 5일마다 검사를 시행하여 인플루엔자 검출 여부와 함께 내성의 발현을 모니터링해야 한다고 주장하기도 한다<sup>[96-97]</sup>. 내성유도를 최소화하기 위해 투약을 증량하거나 병합요법에 대한 근거는 아직 부족하다.



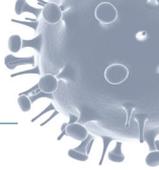
### 핵심 질문 9.

#### 항바이러스제 종류에 따른 이상반응과 주의사항은 무엇인가?

- Oseltamivir 투여 시 가장 빈번하게 관찰되는 이상반응은 구역과 구토이며 이상행동의 발생 여부도 잘 관찰해야 한다(IIA).
- Zanamivir의 주요한 이상반응은 기관지 수축으로, 만성호흡기질환을 가지고 있는 환자는 가능한 zanamivir 흡입제 이외 다른 항바이러스제를 우선 선택하고 불가피한 경우에는 투여 전 흡입용 기관지 확장제를 사용한다(IIA).
- Peramivir의 주요한 이상반응은 설사, 호중구 감소, 단백뇨이며, neuraminidase 억제제에 알레르기를 보인 환자에게 투여 시 주의한다(IIA).
- Amantadine을 간질이나 경련 소인이 있는 환자, 섬망이나 자살 경향이 있는 환자, 심혈관계 질환자, 치료받지 않은 급성 협우각형 녹내장 환자 등에게 투여 시 주의를 요하며 항콜린제, 레보도파(levodopa), QT 간격을 연장시키는 약물과 병용투여는 피해야 한다(IIA).

#### ① oseltamivir

성인을 대상으로 한 oseltamivir 임상시험에서 가장 빈번하게 나타나는 이상반응은 구역(11%)과 구토(9%)였고, 약 1%의 환자가 이로 인해 약물 복용을 중단하였다[36]. 이외에도 기관지염(4%), 복통(2%), 설사(6%), 두통(2%), 불면(1%), 현기증(1%), 기침(1%), 소화불량(1%), 어지러움(2%), 피로(1%)와 같은 이상반응도 보고되었다. 위약투여군에 비해 약물투여군에서 더 많이 보고된 이상반응은 구역, 구토, 복통이었다. 1% 미만의 환자에서 보고된 이상반응에는 불안정형 협심증, 빈혈, 위막성 대장염, 폐렴, 편도주위농양, 상완골 골절, 발열 등이었다. 고위험군의 이상반응 양상은 건강하고 젊은 성인과 유사한



것으로 나타났다. 소아를 대상으로 한 oseltamivir 임상시험에서 가장 빈번하게 나타난 이상반응은 구토(15%)였고, 위약투여군에 비해 약물투여군에서 더 많이 보고된 이상반응은 복통(5%), 비출혈(3%), 귀의 통증(2%), 결막염(1%)이 있었다. 드문 이상반응에는 폐렴, 간기능 이상, 점막피부 증후군(Steven-Johnson syndrome), 독성 피부괴사(Lyell's syndrome), 급성신부전, 백혈구 감소, 혈소판 감소, 정신신경계 증후군, 출혈 대장염 등이 있었다. 만삭 2주 이상 1세 미만의 소아에서 oseltamivir를 투여한 비맹검 임상시험에서 가장 빈번한 이상반응은 구토(9%), 설사(7%), 기저귀발진(7%)이었다.

Oseltamivir 복용 후 별다른 이유 없이 자살을 하거나 섬망을 보이는 등의 정신병적 사건이 2004~2005절기 이후 주로 일본의 청소년에게서 보고되었으나, 연구결과 oseltamivir와의 명확한 인과관계는 확인되지 않았다[115-116]. 그러나 oseltamivir 투여 시 이러한 이상반응이 나타나는지 관찰해야 한다. Oseltamivir와 대사물인 oseltamivir carboxylate는 사구체 여과와 신세뇨관 분비를 통해 배설되므로 이와 같은 경로로 배설되는 다른 약제와 상호작용의 가능성이 있다. Probenecid와 병용 시 oseltamivir carboxylate의 청소율이 50% 가량 감소하여 혈중농도가 2배로 증가한다[117]. 그러나 혈중 농도의 안전역이 넓기 때문에 probenecid와 병합하여 사용해도 용량을 반드시 조절할 필요는 없으며 이상반응 발생여부에 대해 주의 깊게 관찰한다.

## ② zanamivir

성인을 대상으로 한 zanamivir 흡입제 임상시험에서 가장 빈번하게 관찰된 이상반응은 코 관련 증상, 인두 및 편도 통증, 오심, 구토, 기침, 두통과 같은 인플루엔자 유사 증상이나 위약투여군과 비교하여 유의한 차이는 없었다[36]. Zanamivir를 흡입한 후 기관지수축이 발생하거나 폐기능이 감소한 경우가 드물지만 보고되었다. 소아에서 이상반응의 특징 및 빈도는 성인에서 보고된 것과 유사하다. 약물과 관련이 있을 것으로 생각되는 이상반응의 발생률은 zanamivir와 위약 투여군 모두 2%였다.

Zanamivir 흡입 후 기관지수축이 드물게(<1%) 발생할 수 있으므로 천식이나 만성



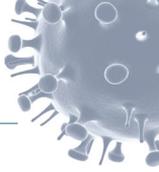
폐쇄성폐질환과 같은 만성호흡기질환을 가지고 있는 환자는 가능한 다른 항바이러스제를 사용하는 것이 권장되며 불가피하게 zanamivir를 사용하는 경우에는 환자에게 위험성을 주지시키고 호흡기능을 주의 깊게 감시해야 한다. 환자를 면밀히 관찰하고 필요하면 속효성 기관지 확장제를 포함하여 적절한 지지요법을 해야 한다. 기도질환을 갖고 있는 환자는 이 약을 사용하기 전에 흡입용 기관지 확장제를 사용하도록 한다. 만약 zanamivir 치료 도중에 천명, 가쁜 호흡, 기관지 경련의 기타 징후 또는 증상이 악화되면 투여를 중단한다.

### ③ peramivir

Peramivir의 주요한 이상반응은 설사(5.8%), 호중구감소(2.8%), 단백뇨(2.5%)였다. 이외 간수치 상승, 단백뇨, 림프구 증가, 혈중 포도당 증가와 같은 이상반응이 1% 이상의 환자에서 확인되었다. Peramivir는 neuraminidase 억제제에 속하므로 neuraminidase 억제제에 대해 중증 알레르기반응을 보였던 환자에게 투여해서는 안 된다. 또한 peramivir를 투여하는 경우 oseltamivir 투여 환자에서 보고되었던 정신병적 이상이 나타날 가능성이 있으므로 주의 깊게 관찰해야 한다.

### ④ amantadine

Amantadine의 이상반응은 대부분 치료시작 2~4일째에 나타나고 증상은 경미하고 일시적이며 약물중단 24~48시간 후에 소실된다. 약제의 중추신경자극 성향으로 인해 망상, 불안, 기분고양, 악몽, 불면증, 어지러움, 두통, 신경과민, 집중력저하와 같은 정신신경계 부작용이 발생할 수 있으므로 섬망 증후군, 외인성 정신병의 병력, 흥분 또는 혼동상태의 경우에는 주의해야 한다. 또한 amantadine 복용 후 자살기도 및 이로 인한 사망 사례가 있으므로 자살경향이 있는 환자에게는 신중히 투여해야 한다. 구역, 구토, 식욕부진, 변비와 같은 소화기계 부작용도 비교적 흔하며 그 외에도 혈압저하, 심계항진, 구내건조, 망상피반, 발한 등도 나타날 수 있다. 심실빈맥, 심실세동, 염전성 심실



빈맥(torsade de pointes), QT 연장과 같은 심장부정맥도 매우 드물지만 발생할 수 있다. QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 일부 class IA 및 III 항부정맥제(quinidine, disopyramide, procainamide, amiodarone, dronedarone), 일부 항정신병제(thioridazine, chlorpromazine, haloperidol, pimozide), 일부 항히스티민제(mizolastine) 등을 amantadine과 병용하여 투여하면 부정맥을 유발할 수 있다. 간질발작의 병력이 있거나 경련소인이 있는 환자는 amantadine이 발작을 유발하거나 악화시킬 수 있으므로 주의해야 한다. 율혈성심부전 등의 심혈관계질환, 신부전, 간질환자도 주의가 필요하다. Amantadine은 항콜린 작용을 나타내므로 치료받지 않은 협우각 녹내장 환자에서 투여 시 주의해야 한다. Amantadine을 항콜린제나 levodopa와 병용하여 투여하는 경우 혼돈, 환각, 악몽, 위장관 장애 등이 나타날 수 있다.



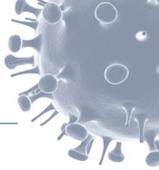
## 예방적 항바이러스제 사용 지침

### 핵심 질문 1.

#### 예방적 항바이러스제 사용의 일반적인 권고는 무엇인가?

- 항바이러스제의 예방요법은 환자나 접촉자의 상황, 유행 강도와 감염의 중증도, 약제 부작용, 내성 유도, 비용, 백신의 효과 등을 고려하여 적용한다(IIA).
- 인플루엔자 노출 전 예방적 사용은 중증의 합병증이 우려되는 사람(예, 장기 이식 병동 입원 환자, 심각한 면역 저하 환자, 신생아실 입원 중인 신생아 등)에서 백신 사용이 어렵거나 백신 효과를 기대할 수 없는 경우에 한하여 제한적으로 시행한다(IIb).
- 인플루엔자 노출 후 예방적 사용은 고위험군 노출자에 국한하여 사용한다(IIb).
- 항바이러스제의 노출 후 예방적 사용의 대안으로 일단 증상을 관찰하고, 인플루엔자 유사 증상이 발생하면 신속히 항바이러스제로 치료를 시행할 수 있다(IIb).

인플루엔자의 예방은 예방 접종을 원칙으로 하며 항바이러스제를 이용한 화학적 예방이 이를 대체할 수는 없다. 그러나 2009년 인플루엔자 대유행처럼 유행 초기 백신 공급이 어렵거나, 항원의 변이로 유행하는 인플루엔자 바이러스주와 백신 바이러스주의 항원이 일치하지 않아 예방접종의 효과가 없을 것으로 예상되는 상황이 있을 수 있다. 또한, 계란 또는 백신 성분에 아나필락시스와 같은 과민반응이 있는 경우, 예방접종 후 심각한 합병증이 있었던 경우, 이전 인플루엔자 예방접종 후 6주 이내에 Guillain-Barre 증후군을 경험했던 경우처럼 백신 사용에 개인적인 제한이 있을 때는 고위



험균을 대상으로 항바이러스제를 이용하여 예방할 수 있다. 항바이러스제의 예방적 사용은 노출 전 예방(pre-exposure prophylaxis 또는 seasonal prophylaxis)과 노출 후 예방(post-exposure prophylaxis)으로 나뉘어 진다.

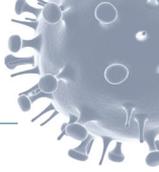
노출 전 예방은 인플루엔자바이러스 감염에 노출이 가능한 시기에 고위험군을 대상으로 인플루엔자의 유행이 끝날 때까지 또는 백신 접종 후 효과가 나타날 때까지 예방적 용량의 항바이러스제를 투약하는 것이다. 인플루엔자의 노출 전 예방에 대해서는 요양원 또는 가족 안에서의 연구 결과들이 있으며 비교적 효과적임으로 알려져 있다. 인플루엔자의 유행시기 동안 요양원에서 항바이러스제를 투약하여 인플루엔자를 예방하였을 경우에 92% 이상 환자에서 인플루엔자의 합병증을 감소시킨다는 연구결과가 있다[118]. 그러나 노출 전 예방은 6~8주 이상의 유행기간 동안 장기간 항바이러스제를 사용해야 하기 때문에 비용이나 장기사용에 의한 부작용, 내성 발생의 우려로 일반적인 적용은 어렵다. 세계보건기구 지침에서는 중증의 합병증이 우려되는 사람(예, 장기 이식 병동 입원 환자, 심각한 면역 저하 환자, 신생아실 입원 중인 신생아 등)에서 백신 사용이 어렵거나 백신 효과를 기대할 수 없는 경우에 한하여 노출 전 예방을 권고하고 있다<sup>[60]</sup>.

노출 후 예방은 인플루엔자 유행 시기에 인플루엔자 감염자에 노출된 사람에게 감염의 발생을 낮추기 위해 예방적 용량의 항바이러스제를 투약하는 것을 말한다. 인플루엔자 바이러스는 일반적으로 에어로졸에 의하여 전파되고, 대개 1 m 이내의 긴밀한 접촉에서 전파되는 것으로 알려져 있으나 감염이 가능한 노출시간에 대하여서는 연구가 부족하다. 그래서 대부분의 연구에서 인플루엔자 바이러스의 노출에 대한 정의는 가족간에 친밀한 접촉 수준 정도로 기술하고 있다. 인플루엔자 노출자에게 oseltamivir를 사용하였을 경우 68~89%, Zanamivir를 사용하였을 경우 79~81%의 예방 효과가 있었다<sup>[119-122]</sup>. 이러한 효과를 근거로 고위험군 노출자에 대하여 항바이러스제의 예방적 사용을 고려할 수 있으나 비용, 돌파 감염에 의한 내성 약제 사용에 의한 부작용 등에 대한



우려가 있으므로 유행 상황과 환자의 상태에 따라 사례별로 적용하여야 한다. 노출 후 항바이러스제 사용의 대안으로 증상 발생에 따른 조기 치료 방법을 고려할 수 있다. 고위험군 노출자에게 인플루엔자 증상에 대해 교육하고 증상이 발생하면 신속히 의료기관에 내원하여 항바이러스제 치료를 받을 수 있도록 하는 것이다.

면역저하 환자의 인플루엔자 감염은 대부분 병원입원 중이나 인플루엔자에 감염된 가족 구성원과 접촉하여 발생한다<sup>[101]</sup>. 따라서 해당 의료진과 가족 구성원은 인플루엔자 유행 전 미리 인플루엔자 백신을 접종 받아야 한다. 유행 전 접종을 받지 못했다면 유행 중이더라도 빠른 시일 내로 예방접종을 시행하고 2주간 예방적 항바이러스제를 복용해야 한다. 만약 의료진이나 가족 구성원이 인플루엔자에 감염되면 감염자는 즉시 치료를 위해 항바이러스제를 복용하고 나머지 밀접 접촉자는 예방적으로 항바이러스제를 복용해야 한다. 일반적으로 조혈모세포이식 환자는 이식 후 6개월 이후에 인플루엔자 예방접종을 추천한다<sup>[123]</sup>. 따라서 이 기간 중 인플루엔자가 유행하면 유행이 종료될 때까지 예방적으로 항바이러스제 투약을 고려할 수 있다. 조혈모세포이식 후 6개월 이내라고 하더라도 유행에 대비하여 응급으로 인플루엔자 예방접종을 해야 하는 상황이라면 이식 4개월 후부터 예방접종을 할 수 있으며 접종 후 2주간 예방적 항바이러스제를 복용한다<sup>[123-124]</sup>. 조혈모세포이식 후 6개월이 경과했지만 여전히 면역 억제제를 사용하거나 이식편대숙주병(graft-versus-host disease)을 동반한 경우에는 인플루엔자 예방접종을 시행하고 2주동안 예방적 항바이러스제를 복용한다. 9세 미만의 소아환자는 조혈모세포 이식 6개월 후에 1차 인플루엔자 예방접종을 시행하고 이어서 1개월 후에 2차 예방접종을 시행하므로 1차 예방접종 후 최소 6주간 예방적 항바이러스제를 투약한다. 조혈모세포 이식 후 24개월 미만, 또는 24개월 이상이라도 면역이 저하되어 있는 경우에는 인플루엔자 백신접종 후 항체 생성이 효과적이지 않을 수 있다<sup>[125]</sup>. 이 경우에는 백신 접종력과 상관없이 노출 후 예방적 항바이러스제 사용을 고려해야 한다. 노출 전이나 노출 후 예방적 항바이러스제를 모든 장기이식 수여자에게 일괄적으로 사용하는 것은 피해야 한다. 그러나 인플루엔자에 노출될 가능성이 높고 면역이 심각하게 저하되어 있어 인플루



엔자 관련 합병증의 위험이 높은 경우에는 예방적 항바이러스제 사용을 반드시 고려해야 한다<sup>[126]</sup>.

## 핵심질문 2.

### 예방적으로 사용할 수 있는 항바이러스제는 무엇인가?

- 국내에서 인플루엔자 예방을 위해 사용이 허가된 항바이러스제는 oseltamivir, zanamivir, amantadine이다.
- 항바이러스제 내성을 고려하여 항바이러스제를 선택하여 사용해야 한다. 항바이러스제 내성은 계속 변화할 수 있으므로 최근 내성 양상과 항바이러스제 사용 지침의 변화를 확인해야 한다(III A).
- 2014~2015절기 기준으로 국내에서 인플루엔자 환자에게 효과적으로 사용할 수 있는 예방적 항바이러스제는 oseltamivir와 zanamivir이다(IA).

인플루엔자 바이러스는 항바이러스제에 대해 약제 감수성이 변할 수 있으므로 항바이러스제 내성에 대한 자료를 확인하여 감수성에 맞는 항바이러스제를 사용하여야 한다. 2014~2015년 인플루엔자 절기 기준으로 oseltamivir나 zanamivir에 유행주가 감수성을 보이므로 우선 사용이 가능하다<sup>[6]</sup>. Amantadine은 최근 유행하는 인플루엔자에 내성을 보이고 있어 사용하기 어렵다.



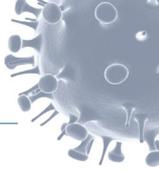
### 핵심 질문 3.

#### 예방적 항바이러스제의 용량과 투약 기간은?

- 연령, 체중, 신기능에 따라 용량을 조절한다(표 9, 10)(A).
- 인플루엔자 노출 전 예방적 항바이러스제의 투약 기간은 유행의 강도, 환자의 상태, 장기 사용의 안전성, 이익과 위험을 고려하여 결정한다(III B). 백신 사용이 가능한 경우에는 백신 접종 후 2주까지, 백신 2회 접종이 필요한 경우에는 2차 접종 후 2주까지 사용한다(II B).
- 인플루엔자 노출 후 예방적 항바이러스제는 10일간 투여한다(A).

Zanamivir는 전신 흡수율이 낮기 때문에 체중이나 신기능에 따라 용량을 변경할 필요가 없다. 그러나 oseltamivir는 반드시 연령, 체중, 신기능을 고려하여 용량과 투약빈도를 변경하여 사용해야 한다 (표 9, 10). Oseltamivir는 1세 이상에서 예방적 사용이 허가되었다. 따라서 1세 미만에서의 예방적 사용은 전문가와 상의하여 약제 사용에 의한 위험과 이득을 고려하여 사용해야 한다. 일부 전문가는 2주 이상 12개월 미만의 연령에서 사용하는 치료용량을 기준으로 하루 3 mg/Kg을 투약할 수 있다고 권고하였으나 아직 객관적인 근거는 없다. Zanamivir의 예방적 사용은 5세 이상을 대상으로 임상연구가 진행되었으며, 국내에서도 5세 이상에서 사용하도록 허가되었다.

인플루엔자 노출 전 예방적 사용은 인플루엔자의 노출이 가능한 시기에 시행한다. 인플루엔자 유행의 기준은 국내의 경우 질병관리본부의 인플루엔자 유행주의보나 그에 상응하는 역학자료를 이용하는 것이 적합하다. 투여기간은 유행의 종료시까지 해야 하지만 장기간 사용에 대한 자료가 부족하여 유행의 강도, 환자의 상태, 장기 사용



의 안전성, 이익과 위험을 고려하여 사용기간을 결정하는 것이 필요하다. 의료인을 대상으로 한 연구에서는 유행시기 중 4개월 동안 oseltamivir나 zanamivir를 사용하여도 부작용으로 인한 중도탈락자는 없었다고 보고하였다<sup>[127]</sup>. 백신 사용이 가능한 경우에는 백신의 일반적인 효과가 접종 2주 후에 나타나므로 백신 접종 후 2주까지 투여하고, 2회의 인플루엔자 백신 접종이 필요한 경우에는 2차 접종 후 2주까지 시행한다.

노출 후 항바이러스제의 사용기간은 10일을 권장한다. Oseltamivir나 zanamivir를 이용한 임상연구에서는 주로 7일~10일간 투약되었다<sup>[119, 121-122, 128]</sup>. Oseltamivir나 zanamivir의 연구에서는 기간에 따른 효과의 차이는 없었으며 주로 10일간 투여하는 연구로 진행되어 본 지침에서도 10일 사용을 권장하였다.

**Table 9.** Recommended dosage of antiviral medications for chemoprophylaxis

Antivirals	Age / Weight	Dosage for chemoprophylaxis
Oseltamivir	Adults	75 mg once daily
	Children 2 weeks to 12 months	Not approved
	Children ≥ 12 months	
	≤ 15 kg	30 mg once daily
	15 kg < weight ≤ 23 kg	45 mg once daily
	23 kg < weight ≤ 40 kg	60 mg once daily
	> 40 kg	75 mg once daily
Zanamivir, inhalation	Adults	10 mg(2 inhalations) once daily
	Children aged ≥ 5 years	10 mg(2 inhalations) once daily

<sup>a</sup> In case of higher risk of influenza, oseltamivir of 3 mg/Kg can be used once daily considering potential risk and benefit.

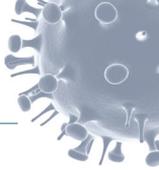
**Table 10.** Dosing recommendations for chemoprophylaxis of adult persons with renal impairment

Antivirals	Creatinine Clearance (ml/min/m <sup>2</sup> )	Dosing recommendations
Oseltamivir	≤ 10	not recommended
	10~30	30 mg every 48 hours
	30~60	30 mg once daily
	Hemodialysis	30 mg immediately, and then 30 mg after alternate hemodialysis cycles
	Peritoneal dialysis	30 mg immediately, and then 30 mg once weekly
Zanamivir, inhalation	Adults	no dose adjustment required

**핵심 질문 4.****항바이러스제의 예방적 사용 중에 발생한 인플루엔자의 치료는?**

- 예방적으로 항바이러스제를 사용하는 중에 인플루엔자 감염이 발생한 경우에는 치료 용량으로 전환하거나 약제 내성을 고려하여 다른 항바이러스제로 치료를 고려한다(III B).

예방적으로 항바이러스제를 사용하는 중에 인플루엔자 감염이 발생한 경우에는 치료 용량으로 전환하거나, 다른 약제로 변경을 고려한다. 예방 목적으로 장기간 항바이러스제를 사용했던 환자에서 돌파감염이 발생한 경우에는 항바이러스제 내성의 가능성을 감안하여 다른 약제로 변경하여 치료할 것을 권장한다<sup>[30]</sup>. 항바이러스제를 예방적으로 사용하는 중에 유도 내성이 발현될 수 있는 시기에 대하여 충분한 자료는 없지만 미



국감염확회는 72시간 이상 항바이러스제를 예방적으로 투여한 환자에서 발생한 돌파 감염의 경우 약제 내성을 고려하여 감염 전문가 또는 공중 보건 전문가와 상의하여 적절한 약제를 선택하도록 권고하고 있다

### 핵심 질문 5.

#### 항바이러스제를 예방적으로 사용하는 중이라도 인플루엔자 예방접종이 필요한가?

- 예방적 항바이러스제를 투여 중이라도 예방접종이 가능한 경우에는 불활화 인플루엔자 백신을 접종한다(III A).

인플루엔자 바이러스에 노출되었다고 해서 인플루엔자에 대해 면역이 생겼다고 확신하기 어렵다. 따라서 항바이러스제를 예방적으로 사용하고 있더라도 인플루엔자 예방접종이 가능한 경우에는 불활화 백신으로 예방 접종을 실시해야 한다. 약독화 생백신은 사용 중인 항바이러스제로 인해 효과가 없을 수 있으므로 사용할 수 없다<sup>[30]</sup>.



## 맺음말

### 01 제한점

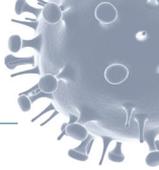
본 지침은 2012년도 지침을 바탕으로 개발 이후 4년간 보고된 연구결과들을 검토하여 보완 수정하였다. 아직도 국내문헌이 부족하여 국내 현실을 충분히 반영하지 못한 면이 있다. 추후 지속적인 연구를 통하여 지침을 개정하는 것이 필요하다. 진료지침은 표준적인 권고안으로 개별 환자의 진료에 적용할 때에는 전문가의 의견과 다를 수 있으며 절대적인 기준이 될 수는 없음을 밝힌다.

### 02 개정계획

본 진료지침은 새로운 항바이러스제의 개발과 유통, 그리고 국내 내성양상을 고려하여 개정이 필요할 때마다 최신 근거를 추가하여 갱신할 계획이다.

### 03 이해 관계

본 지침은 보건복지부 보건의료연구개발사업의 지원으로 개발되었다(과제고유번호 : A103001). 연구비 지원이 최종 권고에 영향을 미치지 않았음을 밝히며, 본 사업 외에 다른 연구비를 제공받지 않았고, 다른 이익단체의 영향도 받지 않았음을 밝힌다.

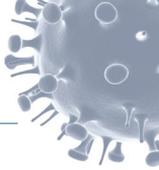


## 참고문헌

1. Choi W-S, Lee J, Lee H-Y, Baek J-H, Kim Y-K, Kee S-Y, Jeong H-W, Kim Y-K, Song J-Y, Wie S-H, Lee J-S. Clinical Practice Guideline for Antiviral Treatment and Chemoprophylaxis of Seasonal Influenza. *Infect Chemother* 2012;44:233-49.
2. Choi WS, Baek JH, Seo YB, Kee SY, Jeong HW, Lee HY, Eun BW, Choo EJ, Lee J, Kim YK, Song JY, Wie SH, Lee JS, Cheong HJ, Kim WJ, Transgovernmental Enterprise for Pandemic Influenza in K. Severe influenza treatment guideline. *Korean J Intern Med* 2014;29:132-47.
3. Baek JH, Seo YB, Choi WS, Kee SY, Jeong HW, Lee HY, Eun BW, Choo EJ, Lee J, Kim SR, Kim YK, Song JY, Wie SH, Lee JS, Cheong HJ, Kim WJ, Transgovernmental Enterprise for Pandemic Influenza in K. Guideline on the prevention and control of seasonal influenza in healthcare setting. *Korean J Intern Med* 2014;29:265-80.
4. Anonymous. Available at: <http://cdc.go.kr/CDC/main.jsp>. Accessed Date 2016.
5. Bright RA, Medina MJ, Xu X, Perez-Orozco G, Wallis TR, Davis XM, Povinelli L, Cox NJ, Klimov AI. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet* 2005;366:1175-81.
6. Hurt AC, Besselaar TG, Daniels RS, Ermetal B, Fry A, Gubareva L, Huang W, Lackenby A, Lee RT, Lo J, Maurer-Stroh S, Nguyen HT, Pereyaslov D, Rebelo-de-Andrade H, Siqueira MM, Takashita E, Tashiro M, Tilmanis D, Wang D, Zhang W, Meijer A. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2014-2015. *Antiviral Res* 2016;132:178-85.
7. LHuillier AG, Abed Y, Petty TJ, Cordey S, Thomas Y, Bouhy X, Schibler M, Simon A, Chalandon Y, van Delden C, Zdobnov E, Boquete-Suter P, Boivin G, Kaiser L. E119D Neuraminidase Mutation Conferring Pan-Resistance to Neuraminidase Inhibitors in an A(H1N1)pdm09 Isolate From a Stem-Cell Transplant Recipient. *J Infect Dis* 2015;212:1726-34.
8. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis* 2007;7:257-65.
9. Cox NJ. Prevention and control of influenza. *Lancet* 1999;354 Suppl:SIV30.
10. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, Valleron AJ. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:775-85.
11. Hayden FG, Fritz R, Lobo MC, Alvord W, Strober W, Straus SE. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense. *J Clin Invest* 1998;101:643-9.
12. Hall CB, Douglas RG, Jr. Nosocomial influenza infection as a cause of intercurrent fevers in infants. *Pediatr*



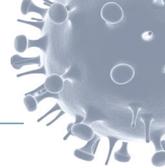
- rics 1975;55:673-7.
13. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992;7:26-37.
  14. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, Fukuda K. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333-40.
  15. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeke TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NS, Centers for Disease C, Prevention, Advisory Committee on Immunization P. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-60.
  16. Ho YC, Wang JL, Wang JT, Wu UI, Chang CW, Wu HS, Chen CH, Chuang YM, Chang SC. Prognostic factors for fatal adult influenza pneumonia. *J Infect* 2009;58:439-45.
  17. Writing Committee of the WHO CoCoA/PI, Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeke TM, Zaki SR, Hayden FG, Hui DS, Kettner JD, Kumar A, Lim M, Shindo N, Penn C, Nicholson KG. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010;362:1708-19.
  18. Schrag SJ, Shay DK, Gershman K, Thomas A, Craig AS, Schaffner W, Harrison LH, Vugia D, Clogher P, Lynfield R, Farley M, Zansky S, Uyeke T, Emerging Infections Program Respiratory Diseases A, Multistate surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations in children: 2003-2004. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:395-400.
  19. Maricich SM, Neul JL, Lotze TE, Cazacu AC, Uyeke TM, Demmler GJ, Clark GD. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in Houston, Texas. *Pediatrics* 2004;114:e626-33.
  20. Abe M, Higuchi T, Okada K, Kaizu K, Matsumoto K. Clinical study of influenza-associated rhabdomyolysis with acute renal failure. *Clin Nephrol* 2006;66:166-70.
  21. Mamas MA, Fraser D, Neyses L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol* 2008;130:304-9.
  22. Guarner J, Paddock CD, Shieh WJ, Packard MM, Patel M, Montague JL, Uyeke TM, Bhat N, Balish A, Lindstrom S, Klimov A, Zaki SR. Histopathologic and immunohistochemical features of fatal influenza virus infection in children during the 2003-2004 season. *Clin Infect Dis* 2006;43:132-40.
  23. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* 2000;31:1166-9.
  24. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influen-
-



- 
- za infection, *Arch Intern Med* 2000;160:3243–7.
25. Ohmit SE, Monto AS. Symptomatic predictors of influenza virus positivity in children during the influenza season, *Clin Infect Dis* 2006;43:564–8.
  26. Storch GA. Rapid diagnostic tests for influenza, *Curr Opin Pediatr* 2003;15:77–84.
  27. Grijalva CG, Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Staat MA, Iwane MK, Schaffner W, Griffin MR. Accuracy and interpretation of rapid influenza tests in children, *Pediatrics* 2007;119:e6–11.
  28. Uyeki TM, Prasad R, Vukotich C, Stebbins S, Rinaldo CR, Ferng YH, Morse SS, Larson EL, Aiello AE, Davis B, Monto AS. Low sensitivity of rapid diagnostic test for influenza, *Clin Infect Dis* 2009;48:e89–92.
  29. Hurt AC, Alexander R, Hibbert J, Deed N, Barr IG. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens, *J Clin Virol* 2007;39:132–5.
  30. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, McGeer AJ, Neuzil KM, Pavia AT, Tapper ML, Uyeki TM, Zimmerman RK, Expert Panel of the Infectious Diseases Society of A. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2009;48:1003–32.
  31. Schmid ML, Kudesia G, Wake S, Read RC. Prospective comparative study of culture specimens and methods in diagnosing influenza in adults, *BMJ* 1998;316:275.
  32. Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza, *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:164–77.
  33. Sung RY, Chan PK, Choi KC, Yeung AC, Li AM, Tang JW, Ip M, Tsen T, Nelson EA. Comparative study of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for diagnosis of acute viral respiratory infection, *J Clin Microbiol* 2008;46:3073–6.
  34. Hall M, Brown MD. Evidence-based emergency medicine/systematic review abstract. Are amantadine and rimantadine effective in healthy adults with acute influenza? *Ann Emerg Med* 2005;46:292–3.
  35. Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States, *JAMA* 2006;295:891–4.
  36. Anonymous. Available at: <http://www.kfda.go.kr>. Accessed Date
  37. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG, Bohnen AM, Hirst HM, Keene O,
-



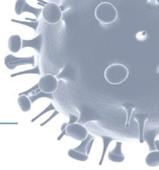
- Wightman K. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:874-80.
38. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P, Mills RG. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000;283:1016-24.
39. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, Mills RG, Ward P. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127-33.
40. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, Henderson FW, Hammond J, Reilly L, Keene O. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:410-7.
41. Lalezari J, Campion K, Keene O, Silagy C. Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2001;161:212-7.
42. Monto AS, Webster A, Keene O. Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. *J Antimicrob Chemother* 1999;44 Suppl B:23-9.
43. de Bruijn IA, Remarque EJ, Jol-van der Zijde CM, van Tol MJ, Westendorp RG, Knook DL. Quality and quantity of the humoral immune response in healthy elderly and young subjects after annually repeated influenza vaccination. *J Infect Dis* 1999;179:31-6.
44. 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.
45. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014;348:g2545.
46. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Jefferson T. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess* 2016;20:1-242.
47. Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, Dutkowski R. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:225-32.
48. Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, Hirotsu N, Ishida T, Kadota J, Mizuguchi M, Kida H, Shimada J, Group SCS. Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5267-76.
-



- 
49. Shobugawa Y, Saito R, Sato I, Kawashima T, Dapat C, Dapat IC, Kondo H, Suzuki Y, Saito K, Suzuki H. Clinical effectiveness of neuraminidase inhibitors—oseltamivir, zanamivir, laninamivir, and peramivir—for treatment of influenza A(H3N2) and A(H1N1)pdm09 infection: an observational study in the 2010–2011 influenza season in Japan. *J Infect Chemother* 2012;18:858–64.
  50. Louie JK, Guevara H, Boston E, Dahlke M, Nevarez M, Kong T, Schechter R, Glaser CA, Schnurr DP. Rapid influenza antigen test for diagnosis of pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis* 2010;16:824–6.
  51. Blyth CC, Iredell JR, Dwyer DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;361:2493.
  52. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM, Centers for Disease C, Prevention, Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60:1–24.
  53. Committee On Infectious D. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2016–2017. *Pediatrics* 2016.
  54. Meijer WJ, Kromdijk W, van den Broek MP, Haas PJ, Minnema MC, Boucher CA, de Lange DW, Wensing AM. Treatment of Immunocompromised, Critically Ill Patients with Influenza A H1N1 Infection with a Combination of Oseltamivir, Amantadine, and Zanamivir. *Case Rep Infect Dis* 2015;2015:504975.
  55. Allen UD, Aoki FY, Stiver HG. The use of antiviral drugs for influenza: recommended guidelines for practitioners. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006;17:273–84.
  56. Wutzler P, Kossow KD, Lode H, Ruf BR, Scholz H, Vogel GE, Expert Group GAftCoVD, Paul-Ehrlich Society of G. Antiviral treatment and prophylaxis of influenza in primary care: German recommendations. *J Clin Virol* 2004;31:84–91.
  57. Luckhaupt SE, Sweeney MH, Funk R, Calvert GM, Nowell M, D'Mello T, Reingold A, Meek J, Yousey-Hindes K, Arnold KE, Ryan P, Lynfield R, Morin C, Baumbach J, Zansky S, Bennett NM, Thomas A, Schaffner W, Jones T. Influenza-associated hospitalizations by industry, 2009–10 influenza season, United States. *Emerg Infect Dis* 2012;18:556–62.
  58. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179–86.
  59. Canada AoMMaID. The use of antiviral drugs for influenza: a foundation document for practioners. 2013.
  60. Anonymous. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and Other Influenza Viruses. Geneva 2010.
-



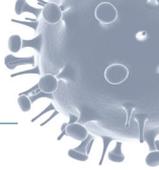
61. Committee on Infectious Diseases AAO, Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2015–2016. *Pediatrics* 2015;136:792–808.
62. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, MacDonald N. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007;176:463–8.
63. Callaghan WM, Chu SY, Jamieson DJ. Deaths from seasonal influenza among pregnant women in the United States, 1998–2005. *Obstet Gynecol* 2010;115:919–23.
64. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, Louie J, Doyle TJ, Crockett M, Lynfield R, Moore Z, Wiedeman C, Anand M, Tabony L, Nielsen CF, Waller K, Page S, Thompson JM, Avery C, Springs CB, Jones T, Williams JL, Newsome K, Finelli L, Jamieson DJ. Pandemic H1N1PWG. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010;303:1517–25.
65. Jain S, Benoit SR, Skarbinski J, Bramley AM, Finelli L. Pandemic Influenza AVHIT. Influenza-associated pneumonia among hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus—United States, 2009. *Clin Infect Dis* 2012;54:1221–9.
66. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, Harriman K, Matyas B, Glaser CA, Samuel MC, Rosenberg J, Talarico J, Hatch D. California Pandemic Working G. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302:1896–902.
67. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Gargiullo P, Belay B, Jain S, Cox C, Kamimoto L, Fiore A, Finelli L, Olsen SJ, Fry AM. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS One* 2010;5:e9694.
68. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, Thompson MJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD008965.
69. Jain M, Thomson AH. Palivizumab, pneumococcal and influenza vaccination in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2009;102 Suppl 1:23–8.
70. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, Sugerman DE, Druckenmiller JK, Ritger KA, Chugh R, Jasuja S, Deutscher M, Chen S, Walker JD, Duchin JS, Lett S, Soliva S, Wells EV, Swerdlow D, Uyeki TM, Fiore AE, Olsen SJ, Fry AM, Bridges CB, Finelli L. Pandemic Influenza AVHIT. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935–44.
71. Duval X, van der Werf S, Blanchon T, Mosnier A, Bouscambert–Duchamp M, Tibi A, Enouf V, Charlois–Ou C, Vincent C, Andreoletti L, Tubach F, Lina B, Mentre F, Lepout C, Bivir Study G. Efficacy of oseltamivir–zan–



- 
- amivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2010;7:e1000362.
72. Kim WY, Young Suh G, Huh JW, Kim SH, Kim MJ, Kim YS, Kim HR, Ryu YJ, Han MS, Ko YG, Chon GR, Lee KH, Choi SH, Hong SB, Korean Society of Critical Care Medicine HNC. Triple-combination antiviral drug for pandemic H1N1 influenza virus infection in critically ill patients on mechanical ventilation. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5703-9.
  73. Greer LG, Sheffield JS, Rogers VL, Roberts SW, McIntire DD, Wendel GD, Jr. Maternal and neonatal outcomes after antepartum treatment of influenza with antiviral medications. *Obstet Gynecol* 2010;115:711-6.
  74. Donner B, Niranjana V, Hoffmann G. Safety of oseltamivir in pregnancy: a review of preclinical and clinical data. *Drug Saf* 2010;33:631-42.
  75. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis* 2008;14:95-100.
  76. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, Mitchel EF, Jr., Snowden MS, Wood LB, Dittus RS, Griffin MR. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1705-12.
  77. Anonymous. Alert letter. : US Food and Drug Administration2003.
  78. McPherson C, Warner B, Hunstad DA, Elward A, Acosta EP. Oseltamivir dosing in premature infants. *J Infect Dis* 2012;206:847-50.
  79. Anonymous. Guidance on the use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of influenza, 2015-2016. In: Centre HPS, editor,2015.
  80. Anonymous. PHE guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of seasonal influenza (2015-2016): Public Health England2015.
  81. Kumar D, Michaels MG, Morris MI, Green M, Avery RK, Liu C, Danziger-Isakov L, Stosor V, Estabrook M, Gantt S, Marr KA, Martin S, Silveira FP, Razonable RR, Allen UD, Levi ME, Lyon GM, Bell LE, Huprikar S, Patel G, Gregg KS, Pursell K, Helmersen D, Julian KG, Shiley K, Bono B, Dharnidharka VR, Alavi G, Kalpoe JS, Shoham S, Reid GE, Humar A, American Society of Transplantation HNCSSG. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:521-6.
  82. Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, Rohatgi N, Safdar A, Keating MJ, Champlin RE, Aguilera EA, Tarrand JJ, Raad, II. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell trans-
-



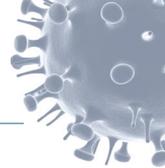
- plantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:278-87.
83. Chemaly RF, Torres HA, Aguilera EA, Mattiuzzi G, Cabanillas M, Kantarjian H, Gonzalez V, Safdar A, Raad, II. Neuraminidase inhibitors improve outcome of patients with leukemia and influenza: an observational study. *Clin Infect Dis* 2007;44:964-7.
84. Machado CM, Boas LS, Mendes AV, da Rocha IF, Sturaro D, Dullely FL, Pannuti CS. Use of Oseltamivir to control influenza complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:111-4.
85. Kute V, Goplani KR, Godara SM, Shah PR, Vanikar AV, Trivedii HL. Post-exposure prophylaxis for H1N1 with oseltamivir in renal allograft recipient—safe and effective without any immunosuppressive drug interaction. *J Assoc Physicians India* 2011;59:49-51.
86. Lam H, Jeffery J, Sitar DS, Aoki FY. Oseltamivir, an influenza neuraminidase inhibitor drug, does not affect the steady-state pharmacokinetic characteristics of cyclosporine, mycophenolate, or tacrolimus in adult renal transplant patients. *Ther Drug Monit* 2011;33:699-704.
87. Pedrazzoli P, Baldanti F, Donatelli I, Castrucci MR, Puglisi F, Silvestris N, Cinieri S, Italian Society of Medical O. Vaccination for seasonal influenza in patients with cancer: recommendations of the Italian Society of Medical Oncology (AIOM). *Ann Oncol* 2014;25:1243-7.
88. Baz M, Abed Y, McDonald J, Boivin G. Characterization of multidrug-resistant influenza A/H3N2 viruses shed during 1 year by an immunocompromised child. *Clin Infect Dis* 2006;43:1555-61.
89. Weinstock DM, Gubareva LV, Zuccotti G. Prolonged shedding of multidrug-resistant influenza A virus in an immunocompromised patient. *N Engl J Med* 2003;348:867-8.
90. Bruminhent J, Deziel PJ, Wotton JT, Binnicker MJ, Razonable RR. Prolonged shedding of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus in a pancreas-after-kidney transplant recipient. *J Clin Virol* 2014;61:302-4.
91. Gooskens J, Jonges M, Claas EC, Meijer A, Kroes AC. Prolonged influenza virus infection during lymphocytopenia and frequent detection of drug-resistant viruses. *J Infect Dis* 2009;199:1435-41.
92. Ison MG, Gubareva LV, Atmar RL, Treanor J, Hayden FG. Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: a case series. *J Infect Dis* 2006;193:760-4.
93. Campanini G, Piralla A, Rovida F, Puzelli S, Facchini M, Locatelli F, Minoli L, Percivalle E, Donatelli I, Baldanti F. First case in Italy of acquired resistance to oseltamivir in an immunocompromised patient with influenza A/H1N1v infection. *J Clin Virol* 2010;48:220-2.
94. Cohen-Daniel L, Zakay-Rones Z, Resnick IB, Shapira MY, Dorozhko M, Mador N, Greenbaum E, Wolf DG.
-



- 
- Emergence of oseltamivir-resistant influenza A/H3N2 virus with altered hemagglutination pattern in a hematopoietic stem cell transplant recipient, *J Clin Virol* 2009;44:138–60.
95. Mehta T, McGrath E, Bheemreddy S, Salimnia H, Abdel-Haq N, Ang JY, Lum L, Chandrasekar P, Alangaden GJ. Detection of oseltamivir resistance during treatment of 2009 H1N1 influenza virus infection in immunocompromised patients: utility of cycle threshold values of qualitative real-time reverse transcriptase PCR, *J Clin Microbiol* 2010;48:4326–8.
  96. Hill-Cawthorne GA, Schelenz S, Lawes M, Dervisevic S, Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 in patient with impaired immune system, *Emerg Infect Dis* 2010;16:1185–6.
  97. Memoli MJ, Hrabal RJ, Hassantoufighi A, Eichelberger MC, Taubenberger JK. Rapid selection of oseltamivir- and peramivir-resistant pandemic H1N1 virus during therapy in 2 immunocompromised hosts, *Clin Infect Dis* 2010;50:1252–5.
  98. Kumar D, Morris MI, Kotton CN, Fischer SA, Michaels MG, Allen U, Blumberg EA, Green M, Humar A, Ison MG, Practice ASTIDCo, Transplant Infectious Diseases Section of TTS, Guidance on novel influenza A/H1N1 in solid organ transplant recipients, *Am J Transplant* 2010;10:18–25.
  99. Carr S, Ilyushina NA, Franks J, Adderson EE, Caniza M, Govorkova EA, Webster RG. Oseltamivir-resistant influenza A and B viruses pre- and postantiviral therapy in children and young adults with cancer, *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:284–8.
  100. Renaud C, Boudreault AA, Kuypers J, Lofy KH, Corey L, Boeckh MJ, Englund JA. H275Y mutant pandemic (H1N1) 2009 virus in immunocompromised patients, *Emerg Infect Dis* 2011;17:653–60; quiz 765.
  101. Tramontana AR, George B, Hurt AC, Doyle JS, Langan K, Reid AB, Harper JM, Thursky K, Worth LJ, Dwyer DE, Morrissey CO, Johnson PD, Buising KL, Harrison SJ, Seymour JF, Ferguson PE, Wang B, Denholm JT, Cheng AC, Slavin M. Oseltamivir resistance in adult oncology and hematology patients infected with pandemic (H1N1) 2009 virus, Australia, *Emerg Infect Dis* 2010;16:1068–75.
  102. Hyle EP, Shu B, Lindstrom S, Klimov A, Hancock K, Ferraro MJ, Traum AZ, Michelow IC. A severely immunocompromised child with uncomplicated oseltamivir-resistant 2009 H1N1 pandemic influenza infection, *Pediatr Transplant* 2012;16:E158–61.
  103. Thorlund K, Awad T, Boivin G, Thabane L. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors, *BMC Infect Dis* 2011;11:134.
  104. Campanini G, Piralla A, Rovida F, Puzelli S, Facchini M, Locatelli F, Minoli L, Percivalle E, Donatelli I, Baldanti F, Surveillance Group for New Influenza AHNvii. First case in Italy of acquired resistance to oseltamivir in an immunocompromised patient with influenza A/H1N1v infection, *J Clin Virol* 2010;48:220–2.
-



- 
105. Esposito S, Molteni CG, Colombo C, Daleno C, Dacco V, Lackenby A, Principi N. Oseltamivir-induced resistant pandemic A/H1N1 influenza virus in a child with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Clin Virol* 2010;48:62-5.
  106. Speers DJ, Williams SH, Pinder M, Moody HR, Hurt AC, Smith DW. Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza in a severely ill patient: the first Australian case. *Med J Aust* 2010;192:166-8.
  107. Wolfe C, Greenwald I, Chen L. Pandemic (H1N1) 2009 and oseltamivir resistance in hematology/oncology patients. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1809-11.
  108. Shetty AK, Ross GA, Pranikoff T, Gubareva LV, Sechrist C, Guirand DM, Abramson J, Lin JJ. Oseltamivir-resistant 2009 H1N1 influenza pneumonia during therapy in a renal transplant recipient. *Pediatr Transplant* 2012;16:E153-7.
  109. Dulek DE, Williams JV, Creech CB, Schuler AK, Frangoul HA, Domm J, Denison MR, Chappell JD. Use of intravenous zanamivir after development of oseltamivir resistance in a critically ill immunosuppressed child infected with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Clin Infect Dis* 2010;50:1493-6.
  110. Renaud C, Pergam SA, Polyak C, Jain R, Kuypers J, Englund JA, Corey L, Boeckh MJ. Early emergence of an H275Y mutation in a hematopoietic cell transplant recipient treated with intravenous peramivir. *Transpl Infect Dis* 2010;12:513-7.
  111. van der Vries E, Stelma FF, Boucher CA. Emergence of a multidrug-resistant pandemic influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2010;363:1381-2.
  112. LeGoff J, Rousset D, Abou-Jaoude G, Scemla A, Ribaud P, Mercier-Delarue S, Caro V, Enouf V, Simon F, Molina JM, van der Werf S. I223R mutation in influenza A(H1N1)pdm09 neuraminidase confers reduced susceptibility to oseltamivir and zanamivir and enhanced resistance with H275Y. *PLoS One* 2012;7:e37095.
  113. Tamura D, DeBiasi RL, Okomo-Adhiambo M, Mishin VP, Campbell AP, Loechelt B, Wiedermann BL, Fry AM, Gubareva LV. Emergence of Multidrug-Resistant Influenza A(H1N1)pdm09 Virus Variants in an Immuno-compromised Child Treated With Oseltamivir and Zanamivir. *J Infect Dis* 2015;212:1209-13.
  114. Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, Bethell RC, Webster RG. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *J Infect Dis* 1998;178:1257-62.
  115. Blumentals WA, Song X. The safety of oseltamivir in patients with influenza: analysis of healthcare claims data from six influenza seasons. *MedGenMed* 2007;9:23.
  116. Toovey S, Rayner C, Prinssen E, Chu T, Donner B, Thakrar B, Dutkowski R, Hoffmann G, Breidenbach A, Lindemann L, Carey E, Boak L, Gieschke R, Sacks S, Solsky J, Small I, Reddy D. Assessment of neuropsychy-
-



- 
- chiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: a comprehensive review. *Drug Saf* 2008;31:1097–114.
117. He G, Massarella J, Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64–0802. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:471–84.
  118. Hayden FG, Pavia AT. Antiviral management of seasonal and pandemic influenza. *J Infect Dis* 2006;194 Suppl 2:S119–26.
  119. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliot MJ, Hammond JM, Sharp SJ, Ossi MJ, Zanamivir Family Study G. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1282–9.
  120. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, Ruuskanen O, Cooper C, Fleming DM, Kerr C. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis* 2002;186:1582–8.
  121. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, Dutkowski R, Ward P, Carr J. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;189:440–9.
  122. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, Jackson HC, Huson L, Ward P, Oxford JS, Oseltamivir Post Exposure Prophylaxis Investigator G. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:748–54.
  123. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, Kang I, Infectious Diseases Society of A. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309–18.
  124. Ljungman P, Avetisyan G. Influenza vaccination in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:637–41.
  125. Engelhard D, Nagler A, Hardan I, Morag A, Aker M, Baciu H, Strauss N, Parag G, Naparstek E, Ravid Z, et al. Antibody response to a two-dose regimen of influenza vaccine in allogeneic T cell-depleted and autologous BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:1–5.
  126. Lopez-Medrano F, Cordero E, Gavalda J, Cruzado JM, Marcos MA, Perez-Romero P, Sabe N, Gomez-Bravo MA, Delgado JF, Cabral E, Carratala J, Study Group of Infection in Transplant Recipients of the Spanish Society of Infectious Diseases CMSNFRiID. Management of influenza infection in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for
-



- 
- Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31:526 e1– e20.
127. Aekthananon T, Pukrittayakamee S, Ratanasuwan W, Jittamala P, Werarak P, Charunwatthana P, Suwanagool S, Lawpoolsri S, Stepniewska K, Sapchookul P, Puthavathana P, Fukuda C, Lindegardh N, Tarning J, White NJ, Day N, Taylor WR, Oseltamivir and inhaled zanamivir as influenza prophylaxis in Thai health workers: a randomized, double-blind, placebo-controlled safety trial over 16 weeks. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:697–707.
128. Kaiser L, Henry D, Flack NP, Keene O, Hayden FG, Short-term treatment with zanamivir to prevent influenza: results of a placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 2000;30:587–9.
-