



香港兒科醫學院就流感病童的診斷方法與抗病毒藥物的立場聲明 2016年6月7日

引言

近日傳媒報道流感病童死於急性壞死性腦病，引起醫護專業與社會公眾對流感病童的診斷與使用抗病毒藥物(特敏福)的廣泛討論。社會公眾對流感病童的適當診治表示關注，業界和醫護專業亦積極討論在香港醫療體系中引用現行國際臨床指引的可行性。

作為香港醫學專科學院的其中一所專科學院和法定機構，香港兒科醫學院一直積極推動香港兒科專科醫學訓練及維持全港兒科醫生的專業水平。本院有責任為公眾提供兒童健康的專業意見，保護全港兒童的健康。為回應社會人士的關注，本院於2016年6月7日舉行了一場醫學論壇，首先由招瑞生醫生及龍振邦醫生對兒童流感診斷方法及抗病毒藥物治療(neuraminidase inhibitors NAI)的最新醫學文獻作科學分析，然後由來自公營及私營體系的七十多位兒科醫生作深入討論和交流。當日論壇出席者包括有兒科專科醫生，兒科免疫力及感染專科院士及來自不同部門的兒科專科受訓醫生。

以下是當日論壇所達的共識及總結：

NAI於流感病童的應用及相關的最新醫學文獻

醫院管理局中央感染及危急處理委員會(Hospital Authority Central Committee on Infectious Disease and Emergency Responses CCIDER)曾於2015年1月發表有關嚴重流感病人的抗病毒藥物治療的指引，為抗病毒藥物治療在嚴重流感個案的應用提供重要資訊。醫護專業須留意以上指引引用的文獻涵蓋成人及兒童患者的研究數據。當考慮處方抗病毒藥物與流感兒童患者時，醫護應考慮患者病情的嚴重性及進程、引發流感併發症的相關風險因素，和患上流感的機會，以作出適切的臨床判斷。
[1]

有文獻記載入住兒童深切治療部的兒童流感患者(大部份為pH1N1流感患者)，NAI的使用可能使低死亡率下降。[2] 但另一份包括9218名不同嚴重性流感住院病童的大規模數據分析文獻中，數據卻未能顯示NAI的使用可減低死亡率。[3]

科克倫數據(Cochrane Review)曾分析2356名曾使用NAI作預防及治療兒童流感的案例，發現原本健康的兒童，NAI可縮短他們患流感的日數大概一天。[4, 5] NAI可減低一至五歲兒童流感患者患上急性中耳炎的風險，但當中大概15%同時出現嘔吐等併發症。現時無證據顯示NAI治療在兒童流感患者身上可防止嚴重併發症(例如肺炎)。大部份患上流感的兒童病情均屬輕微，大部分在支援治療下會自行痊愈、並未會引致併發症。現時並無科學證據支持為所有患流感兒童處方NAI。



香港大學兒童及青少年科學系的經驗

由2002至2016年間，有2538名確診兒童流感患者於瑪麗醫院留醫，其中10%（262人）曾於留院期間接受NAI治療；87人（33%）是根據2009年流感高峰期衛生防護中心建議而接受NAI治療；53人（20%）是由於嚴重流感或其併發症而接受NAI；104人（39%）是因為病童本身身體狀況（如癌症患者）使他們患上嚴重流感或出現併發症的機會增加而處方NAI。在這2538名患者當中，只有三人死於本身病患（MELAS症候群、腎母細胞瘤及縱隔惡性腫瘤）。在並未接受NAI治療的九成患者當中，並無嚴重併發症發生。

兒童流感確診測試的最新科學證據

現時香港有不同快速抗原測試（rapid antigen detection tests RADT）用以快速確診流感。但其中某些測試的敏感性（sensitivity）未符理想，只有50-70%，在流感高峰期的季節，這些測試只能提供低的陰性預測值（negative predictive value），即（RADT）陰性反應（negative result）並未能排除患上流感。如病人病情徵狀及臨床檢查與流感病情吻合，就算測試呈陰性反應，病人仍有可能患上流感。〔6〕聚合酶鏈反應（PCR）流感測試提供高敏感性（sensitivity）與特异性（specificity）的評價指標，大多數公營及私營醫院都有此類測試。但此類測試受樣本質素影響，另外此類測試亦不能辨別病毒是否仍生存。

不少臨床指引皆建議，醫生應按臨床診斷考慮處方NAI藥物給有流感病徵的兒童，而非純粹根據流感測試結果。如病童有嚴重流感病徵或有併發症跡象，更應優先得到NAI治療。〔1〕現時並無證據支持為所有有流感徵狀的兒童提供普及流感測試。

美國疾病控制中心建議如病人有患上禽流感的風險，例如患者曾到禽流感疫區旅遊、或病發前與禽畜有密切接觸，他們的流感測試應在公營醫療化驗室進行。〔7〕自2014年開始本港一直有來自中國的H7N9輸入性流感病例，同時本地家禽市場也出現H7N9的禽畜個案。醫護在香港社區實施社區診所採樣化驗（point of care test POCT）之前，應謹慎評估該測試引發社區出現人類禽流感個案的風險和對公眾健康的相關影響。

醫護在進行流感測試時必需嚴格遵守正確的樣本處理的指引，包括樣本搜集、測試、儲存及棄置。不論是在辦公室或是診所的採樣化驗（POCT）都必需由受過專門訓練的員工進行，以避免樣本交叉污染或病毒擴散。於辦公室或診所環境使用PCR反應鏈測試時，應留意避免擴增子污染（amplicon contamination），以防止假陽性結果（false positive results）。

急性壞死性腦病 / Acute Necrotising Encephalopathy (ANE)

ANE是於1995年首次由日本水口團隊（Mizuguchi et al.）報導；是一種以宿主為介體（host mediated），由病毒感染引發的罕見腦病。不同病毒皆能引發ANE，包括甲型及乙型流感、副流感、帶狀泡疹病毒（水痘）、德國麻疹、HHV-6及HHV-8、腸道病毒及柯薩奇病毒A9。有醫學文獻記載ANE病例曾在香港、台灣及韓國出現。ANE可分為偶發性或遺傳性（又可稱為重發性）兩種，遺傳性ANE是與RANBP2的基因突變有關。〔10〕ANE是十分嚴重的病症，死亡率高達70%，沒有永久殘疾的生還者少於10%。



研究顯示ANE病者的腦部在解剖化驗中只有極少發炎現象，而腦脊液白細胞數量亦大多正常。所以醫學界普遍不將ANE界定為腦炎。

醫學界現時並沒有有效治療ANE的方法。根據現時僅有的醫學文獻，醫護在照顧ANE病童時由於大部份病人的病情都非常嚴重，應考慮使用免疫力調節藥物（如類固醇或免疫球蛋白靜脈注射）。醫護應處方抗病毒藥物（NAI）給有較高嚴重併發症風險的兒童流感患者。由於在大部份ANE患者的腦脊液中未能偵測到病毒，所以現時未有證據顯示病毒會直接入侵中樞神經系統，〔11〕基於這個分析，NAI在ANE患者身上未必能左右病情發展。

討論要點

有高達15%流感病童在使用NAI時出現腸道副作用（例如嘔吐）。雖然NAI所引起的神經性副作用例如自殺並不常見（少於1%），不少與會者都分享他們各自在診治病童流感時曾經碰上過有關藥物副作用的經驗。有使用NAI的患者曾出現自毀或自殺的傾向，而需要再安排入院治療以確保安全。所以醫護在處方NAI給患有精神問題或自毀傾向行為的兒童時，需特別小心審慎。

在傳媒報道ANE的個案之後，有流感症狀兒童入院的數字急速上升，病床使用率在區內主要兒童部門更高達130%。大量病人湧入，使前線醫護人員照顧病童及其家人需要時，承受巨大壓力。與會者一致認為作為一個專業的法定機構，香港兒科醫學院應適時地發佈有科學證據的資訊及指引，以舒緩公眾的疑慮及恐慌。

香港兒童流感疫苗接種率一向偏低。由 Cowling, Kwan et al. 在瑪麗醫院、瑪嘉烈醫院及仁濟醫院進行的一個研究中中期報告顯示，流感疫苗在剛過去的流感季節對甲型或乙型流感病童住院的疫苗功效（vaccine effectiveness）達79.2%（95%CI:42.0%-92.4%）。〔12〕

與會者皆同意接種流感疫苗是預防流感及其併發症的最佳方法。

總結

- 1 有科學證據顯示流感患童在患病初期使用NAI，可適度縮短病情（大概一天）及減低患上急性中耳炎的機會。
- 2 現時並無足夠科學證據支持處方NAI予所有患流感兒童或所有有流感症狀的兒童。
- 3 醫生處方NAI給兒童時必須作審慎考慮，及需留意有可能出現的嚴重罕見的副作用如自殺的風險。
- 4 接種流感疫苗是預防流感及其併發症的最佳方法。

文獻參考刊登在英文版