< 의료기관 담당자용 >

MERS 항바이러스제 치료지침

2015. 6월

메르스 민관합동대책반

MERS 항바이러스제 치료지침

(version 1.1)

2015-6-12

대한감염학회

대한화학요법학회

요약

① MERS-CoV 감염이 확진된 환자에게는 조기에 항바이러스제 치료를 고려한다.
② 증상이 있는 MERS-CoV 감염 의심 환자에게도 조기에 항바이러스제 치료를 고려한다
③ MERS-CoV 감염 의심 환자에서 폐렴의 다른 원인병원체가 확인되거나 유전자검사(RT-PCR) 결과가 48시간 간격으로 음성인 경우 항바이러스제 치료 중단을 고려한다.
④ 폐렴이 동반된 환자에서는 MERS-CoV 감염이 의심되어도 일반적인 폐렴 가능성을 고려하여 가능한 한 빨리 적절한 경험적 항생제를 투여해야 한다. 이후 검사 결과에 따라 항생제를 조정해야 한다.
⑤ 항바이러스제 치료로 ribavirin + interferon α2a + lopinavir/ritonavir 병합요법을 권한다 (표 1).
⑥ 항바이러스제는 10-14일 투여를 권하지만 환자 상태에 따라 결정해야 한다.
⑦ MERS 환자에서 고용량 스테로이드 사용은 권하지 않는다.

1. MERS나 SARS 치료에 항바이러스제의 역할이 명확히 증명되지는 않았으나, 높은 사망률과 이환율을 고려할 때 질환 초기에 항바이러스제 치료를 적극적으로 고려해야 한다.

2. MERS-CoV 감염이 확진된 환자에게는 조기에 항바이러스제 치료를 고려한다. 증상(발열 또는 호흡기 증상 또는 가슴X선사진 침윤)이 있는 MERS-CoV 감염 의심 환자에게도 조기에 항바이러스제 치료를 고려한다.
- SARS 감염에서 입원 48시간 이내에 ribavirin 투여하였을 때 치료 효과가 있었다.[1]

3. 폐렴이 동반된 환자에서는 MERS-CoV 감염이 의심되어도 일반적인 폐렴 가능성을 고려하여 가능한 한 빨리 적절한 경험적 항생제를 투여해야 한다. 이후 검사 결과에 따라 항생제를 조정해야 한다.

4. 항바이러스제 치료로 ribavirin + interferon α2a + lopinavir/ritonavir 병합요법을 권한다(표 1).[2-8] Lopinavir/ritonavir를 사용할 수 없을 때에는 ribavirin + interferon α2a 투여를 권한다.[4,5,8] Ribavirin에 의한 심한 부작용이 발생하였거나 발생할 우려가 있을 경우 interferon α2a + lopinavir/ritonavir 병합을 고려할 수 있다.[9]
- 기존 연구에서는 interferon α2a (Pegasys®, 180 μg SC once/week)가 사용되었다. 없으면 interferon β1a (Rebif®, 44 μg SC three-times/week)로 대체할 수 있다.[5] Interferon α2b (Pegintron®)를 사용한 임상연구는 없으나 HCV감염 치료용량인 1.5 μg/kg SC once/week를 고려할 수 있다.
- SARS 환자에게 ribavirin 고용량 투여 시 60%에서 hemolytic anemia (Hb >2 g/dL 감소)가 발생하였으므로 주의해야 한다.[10,11] Bradycardia (<55/min), hypomagnesemia, hypocalcemia도 흔한 부작용이다.[12]
- 표 1에 제시한 ribavirin 고용량 치료법은 기존 보고에서 SARS나 MERS 치료에 주로 사용한 투여량이다.[1,4,5] 임상 자료가 많은 투여량이므로 ribavirin 고용량 투여를 우선적으로 고려해야 한다. 고용량 ribavirin 투여 시 hemolytic anemia 및 여러 부작용 발생이 걱정이다. 그래서 실험실적 연구에서 interferon α와 병합하면 항바이러스 효과를 나타내는 ribavirin의 농도를 현저히 감소시켰다는 점과[13] 안전성까지 고려하여 RSV 등의 호흡기바이러스 감염 치료에 사용하는 투여량을 준용하여[14] 중간 용량의 ribavirin 치료법도 제시하였다.
- Ribavirin, interferon α2a 등의 항바이러스제를 투여하는 동안 매일 혈액검사(전혈구수, 신기능, 간기능)를 해야 한다. 의식이 있는 환자에서 정신병 또는 급성혼동이 나타나는 경우 정신과적 평가가 필요하다.
- Ribavirin 사용 중 심한 부작용이 발생하면 투여 용량을 줄이거나 중지한다.

- Ribavirin은 기형유발 부작용(teratogenic)이 있으므로 남녀 모두 치료 후 6개월 동안 피임해야 한다.[15]
- Ribavirin 단독 치료는 권하지 않는다. Interferon α2a과 같이 투여하기 어려울 경우 ribavirin + lopinavir/ritonavir 병합치료를 고려할 수 있다. Lopinavir/ ritonavir는 심한 부작용 발생이 드문 안전한 약제다.

5. 항바이러스제 치료기간은 환자의 상태에 따라 결정해야 한다. 표 1에 제시한 기간은 SARS나 MERS의 일반적인 치료기간이다.[1,4,5,15]

6. 고용량 스테로이드 장기간 사용은 기회감염, 무혈성 괴사, 이차적인 세균성 감염, 지속적인 바이러스 복제 등의 부작용을 초래하고 SARS에서도 효과가 명확히 입증되지는 않았기에 MERS 환자에게 일상적 사용은 피해야 한다.[9,16-18]
- 승압제가 필요한 중증 쇽 상태에서는 저용량 스테로이드 투여를 고려할 수 있다.[19]
- 고용량 스테로이드 치료는 중증 SARS에서 발열이 지속되거나 방사선 소견과 호흡부전이 악화될 때 흔히 사용되었으나 효과를 판정하기 어려웠다.[17,20] SARS에 의한 ARDS와 일부 특별한 상황에서는 항바이러스제를 같이 투여하면 도움이 된다는 의견도 있다.[20,21] 스테로이드를 고용량 사용하는 경우 SARS 치료에 적용한 methylprednisolone 감량 용법을 고려할 수 있다.[22]

7. Intravenous immunoglobulin (IVIG)는 근거가 부족하여 MERS에서 일상적인 사용을 권하지는 않는다.
- IVIG 사용은 드물게 급성신부전이나 혈전증을 초래한다.
- SARS 치료로 다른 항바이러스제와 IVIG을 사용한 연구가 있었으나 효과에 대하여 결론을 내릴 수 없었다.[17]

8. MERS-CoV 감염 환자의 회복기 혈장 치료는 안전성과 효과에 대한 근거가 부족하기 때문에 치료에 반응이 없는 중증 환자에서 환자의 동의(불가한 경우는 보호자의 동의)하에 시험적으로 투여할 수 있다.

표 1. MERS-CoV 감염의 치료

Medication[a]	Normal renal function (CrCl >50 ml/min)	Impaired renal function[b] (CrCl 20-50 ml/min)	Hemodialysis or CrCl <20 ml/min
A. Ribavirin, high dose[c]	2000 mg po loading dose → 1200 mg po q8h for 4 days → 600 mg po q8h for 4-6 days	2000 mg po loading dose → 600 mg po q8h for 4 days → 200 mg po q8h for 4-6 days	2000 mg po loading dose → 200 mg po q6h for 4 days → 200 mg po q12h for 4-6 days
Ribavirin, alternative intermediate dose[d]	2000 mg po loading dose → 10 mg/kg po q8h for 10 days	2000 mg po loading dose → 200 mg po q8h for 10 days	2000 mg po loading dose → 200 mg po q12h for 10 days[e]
B. Interferon α2a[f]	180 mcg per week for 2 weeks	Same dose	Same dose
C. Lopinavir/ritonavir[g]	Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg po q12h for 10 days	Same dose	Same dose
D. Covalescent plasma[h]	300-500 ml of full plasma (3-5 ml/kg)		

[a] Ribavirin에 의한 부작용 발생시 용량을 줄이거나 사용을 중지한다.

[b] 지속적 신대체 요법(continuous renal replacement therapy, CRRT)을 시행할 때는 plasma removal rate에 따라 ribavirin 용량을 조절해야 하나 계산이 어려운 경우에는 CrCl 20-50 ml/min 시 투여량을 사용한다.

[c] SARS-CoV 또는 MERS-CoV 치료에 사용하는 일반적인 용량이다(Omrani AS et al. Lancet Infect Dis 2014; 14: 1090).

[d] Ribavirin에 의한 cytopenia, hemolytic anemia 등의 부작용 발생을 예방할 목적으로 감량한 용량이다. Ribavirin + interferon α 병합에 in vitro synergistic effect가 있음을 근거로 안전성까지 고려하여 RSV 치료에 사용하는 용량을 준용하였다.

[e] 투석 환자나 심한 신기능 저하자에서는 fatal hemolytic anemia 발생을 우려하여 ribavirin 사용을 권하지 않는다. Ribavirin 치료 시 hemolytic anemia 등의 심한 부작용 발생을 주의 깊게 관찰해야 한다.

[f] Pegylated interferon α2a (Pegasys®; Roche Pharmaceuticals)이며 피하투여(subcutaneous injection)한다. 대체 약제로 interferon β1a (Rebif®, 44 μg SC three-times/week) 또는 interferon α2b (Pegintron®, 1.5 μg/kg SC once/week)가 있다.

[g] Lopinavir/ritonavir (Kaletra®)는 주로 간에 의해서 대사되므로 심한 간기능 저하 시에는 주의해야 한다.

[h] 추후 고려해 볼 수 있다.

표 2. Pegylated interferon과 ribavirin의 부작용[15]

Side effects	Pegylated interferon	Ribavirin
Common >5%	Neutropenia Depression / Anxiety / Irritability Fatigue / Headache Chills and rigors / Fever Weight loss / Dizziness Myalgia / Arthralgia Nausea / Anorexia / Diarrhea Dyspnea / Cough Alopecia / Rash / Pruritus	Anemia Pruritus Rash Fatigue and weakness Nausea Nasal stuffiness
Serious (<1% to <5%)	Suicidal attempt Suicidal ideation Severe depression / Psychosis Aggressive behavior Relapse of drug addiction Nerve palsy (facial, oculomotor) Cardiomyopathy / Myocardial infarction / Angina pectoris Pericardial effusion Retinal ischemia Retinal artery or vein thrombosis Blindness / Decreased visual acuity Optic neuritis Transient ischemic attack Supraventricular arrhythmia	Symptomatic anemia Myocardial infarction Angina pectoris Cerebrovascular accident Acute gout Gallstones Fetal loss Fetal abnormalities

*** 참고문헌**

1. Momattin H, Mohammed K, Zumla A, Memish ZA, Al-Tawfiq JA. Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)-possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. Int J Infect Dis 2013;17:e792-8.
2. Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. Hong Kong Med J 2003;9:399-406.
3. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax 2004;59:252-6.
4. Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2014;14:1090-5.
5. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. J Antimicrob Chemother 2015.
6. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:4875-84.
7. Spanakis N, Tsiodras S, Haagmans BL, et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen. Int J Antimicrob Agents 2014;44:528-32.
8. Khalid M, Al Rabiah F, Khan B, Al Mobeireek A, Butt TS, Al Mutairy E. Ribavirin and interferon-alpha2b as primary and preventive treatment for Middle East respiratory syndrome coronavirus: a preliminary report of two cases. Antivir

Ther 2015;20:87-91.
9. Treatment of MERS-CoV: information for clinicians. Public Health England and International Severe Acute Respiratory & Emerging Infection Consortium, 2014. at https://www.gov.uk/government/publications/mers-cov-clinical-decision-making-support-for-treatment.)
10. Chiou HE, Liu CL, Buttrey MJ, et al. Adverse effects of ribavirin and outcome in severe acute respiratory syndrome: experience in two medical centers. Chest 2005;128:263-72.
11. Knowles SR, Phillips EJ, Dresser L, Matukas L. Common adverse events associated with the use of ribavirin for severe acute respiratory syndrome in Canada. Clin Infect Dis 2003;37:1139-42.
12. Muller MP, Dresser L, Raboud J, et al. Adverse events associated with high-dose ribavirin: evidence from the Toronto outbreak of severe acute respiratory syndrome. Pharmacotherapy 2007;27:494-503.
13. Falzarano D, de Wit E, Martellaro C, Callison J, Munster VJ, Feldmann H. Inhibition of novel beta coronavirus replication by a combination of interferon-alpha2b and ribavirin. Sci Rep 2013;3:1686.
14. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. Clin Infect Dis 2013;56:258-66.
15. Gara N, Ghany MG. What the infectious disease physician needs to know about pegylated interferon and ribavirin. Clin Infect Dis 2013;56:1629-36.
16. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. J Clin Virol 2004;31:304-9.
17. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med 2006;3:e343.
18. Wang H, Ding Y, Li X, Yang L, Zhang W, Kang W. Fatal aspergillosis in a patient with SARS who was treated with corticosteroids. N Engl J Med 2003;349:507-8.
19. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013;41:580-637.
20. Yam LY, Lau AC, Lai FY, Shung E, Chan J, Wong V. Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. J Infect 2007;54:28-39.
21. Levy MM, Baylor MS, Bernard GR, et al. Clinical issues and research in respiratory failure from severe acute respiratory syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:518-26.
22. So LK, Lau AC, Yam LY, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003;361:1615-7.