



流感临床实践指南



World Health
Organization

流感临床实践指南



World Health
Organization

流感临床实践指南

本出版物是 2022 年发布的题为“*流感病毒感染严重疾病的临床管理指南*”。

ISBN 978 - 92 - 4 - 009775 - 9 (电子版)

ISBN 978 - 92 - 4 - 009776 - 6 (印刷版)

© World Health Organization 2024

一些权利保留。本作品可用作创意 Commons 公用 Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO 许可证 (CC BY-NC-SA 3.0 IGO) 下获取。 <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>)。

在根据本许可条款使用本作品时，您可出于非商业目的复制、分发和改编该作品，但必须适当引用作品，具体要求如下。在使用本作品的任何情况下，不应暗示世界卫生组织 (WHO) 认可任何特定的组织、产品或服务。禁止使用 WHO 标志。若对本作品进行改编，则您必须以相同或等效的 Creative Commons 许可协议授权您的作品。若创建本作品的翻译版本，则应添加以下声明，并附上建议的引用方式：“这个翻译并非由世界卫生组织 (WHO) 创建。WHO 不对该翻译的内容或准确性负责。原始的英文版将是具有约束力和权威的版本。”

任何关于根据许可条款产生的纠纷的调解均应遵循世界知识产权组织的调解规则。

(<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/>)。

建议引用。 流感临床实践指南。日内瓦: 世界卫生组织 ; 2024 年。许可证: CC BY - NC - SA 3.0 IGO .

在出版物中编目 (CIP) 数据。 CIP 数据可在 <https://iris.who.int/> 获得。

销售、权利和许可。 要购买世卫组织出版物，请参见

<https://www.who.int/publications/book-orders>。要提交商业用途请求以及有关权利和许可的查询，请参阅 <https://www.who.int/copyright>。

第三方材料。 如果你希望重用本作品中归第三方所有的表格、图表或图像等内容，你需要自行确定是否需要获得重用许可，并从版权持有人处获取相应许可。因作品中任何第三方所有组件的侵权而产生的任何索赔风险均由用户承担。

一般免责声明。 该出版物中使用的名称和材料的呈现方式，并不妨碍世卫组织 (WHO) 对任何国家、地区、城市或区域及其当局的法律地位表达任何意见，也不涉及对其边界或边界的划分。地图上的点划线和虚线表示约 borders 线，对于这些边界可能尚不存在完全一致的意见。

提及特定公司或某些制造商的产品不会暗示这些公司或产品被世卫组织推荐或认可，而不涉及类似性质但未提及的其他公司或产品。除非有误或遗漏，专有产品的名称将以大写字母区分。

所有合理措施已由 WHO 采取以验证本出版物中包含的信息。然而，该出版物以任何形式 (明示或暗示) 不附带任何类型的保修进行分发。读者应对材料的解释和使用负责。在任何情况下，WHO 不对因使用其而产生的损害负责。

Corrigenda

流感临床实践指南

ISBN 978 - 92 - 4 - 009775 - 9 (电子版)

ISBN 978 - 92 - 4 - 009776 - 6 (印刷版)

表 9.4 ， 第 3 行

删除：儿童 < 10 岁 20 毫克单剂量 2 天插

入：儿童 < 10 岁 20 毫克单剂量

附件 1 流程图

删除：拉尼娜米韦 20mg 每日一次吸入

，持续 3 天插入：拉尼娜米韦 20mg 每
日一次吸入，持续 2 天

这些更正已于 2024 年 9 月 17 日纳入电子文件。

Contents

1. 执行摘要.....	
1.1 临床问题.....	xiv
1.2 背景.....	xiv
1.3 目标受众.....	xiv
1.4 新推荐的抗病毒和抗生素治疗非严重流感患者的方案.....	xv
1.5 新推荐的治疗严重流感（包括与高死亡率或未知严重疾病风险相关的新型流感A）患者的抗病毒方案.....	xv
1.6 新推荐的用于严重流感患者的辅助治疗方案.....	xvi
1.7 新推荐的对接触季节性流感病毒但未感染人员的预防措施.....	xvi
1.8 新推荐的对接触致死性新型流感A（高死亡率）的动物源性流感病毒但未感染人员的预防措施.....	xvi
1.9 新推荐的疑似季节性流感病毒感染患者的检测策略.....	xvii
1.10 关于这些指南.....	xvii
1.11 更新和访问.....	xvii

1	
2.1 季节性和大流行性流感	
2.1.1 流通和传输	大流行性流感
2.2.1 流通和传输	命名法。 3 2.3 诊断。 3 2.4 临床管理。

3. 准则的制定和实施	
3.1 触发此更新的原因以及接下来的内容。。。	

4. 这些建议适用于谁 ? 7

4.1 世卫组织对流感疾病严重程度的定义

5. 药物概述、建议和需要考虑的关键问题

应用它们时	
.....	
.....	
.....	
如何识别高风险住院的非严重流感患者.....	8
5.1 导致严重疾病和死亡的相关风险因素.....	9
5.2 流感的基本风险 (预后)	

6. 抗病毒药物的作用机制是什么 ? 17

6.1 Baloxavir / cap - vacching 抑制剂 17	6.2 神经氨酸酶抑制剂 18
6.2.1 Laninamivir , 用于治疗流感	19
6.2.2 奥司他韦 , 用于治疗流感	19
6.2.3 帕拉米韦 , 用于治疗流感	19
6.2.4 Zanamivir , 用于治疗流感	19
.....	
.....	
.....	

7. 对非重度症状流感患者(疑似或确诊) 的建议 69

7.1 非严重症状流感患者的抗病毒治疗(疑似或确诊) 23	Baloxavir(疾病进展风险较低的患
者) 23	Baloxavir(33
7.1. 2) Favipiravir 38	7.1. 3 拉尼娜米韦 44
7.1. 4 奥司他韦 50	7.1. 5 帕拉米韦 55
7.1. 6 乌米芬诺韦 60	7.1. 7 扎那米韦
.....	
.....	
.....	抗生素
.....	
.....	
.....	69

8、对有严重症状的流感患者(疑似或确诊) 的建议

8.1 严重症状流感患者的抗病毒治疗(怀疑

或确认)
.....
..... 76 8.1。 奥司他韦 76 8.1.2 帕
拉米韦 83 8.1.3 扎那米韦 87

8.2 重症流感患者的辅助免疫调节治疗

(已确认)
... 90 8.2. 1 皮质类固醇 90 8.2. 2 大环内酯 95 8.2. 3 mTOR 抑制剂
.....
..... 99 8.2. 4 NSAIDs 102 8.2. 5 被动免疫治疗 106

9. 在接触流感病毒但未感染的人中预防流感的抗病毒药物

9.1 接触季节性流感病毒的人

9.1.1 巴洛沙韦在接触季节性流感患者中的应用.....10
9 兰尼氨vir用于季节性流感暴露人群.....120
兰尼氨vir用于非极高度重症风险人群的季节性流感暴露人群.....127 奥
司他韦用于季节性流感暴露者.....132 扎那米韦用
于季节性流感暴露者.....142

9.2 暴露于人畜共患流感病毒的人与高死亡率或未知的严重疾病风险有关。 巴洛沙韦 15
3

9.2.2 拉尼娜米韦 奥司他韦	164
9.2.4 扎那米韦	170

10、对疑似流感患者诊断性检测策略的建议

10.1 非严重流感	177
10.1.1 非严重感染的流感检测类型	177
10.2 严重流感	183
10.2.1 严重疾病中的流感检测类型	185

11. 本准则是如何制定的

11.1 指导文件开发过程.....	191
11.1.1 引言.....	191
11.1.2 时间线.....	191
11.1.3 PICOs.....	192
11.1.4 证据综合.....	192
11.1.5 GDG会议：GRADE - 考虑证据对建议制定的影响因素.....	195
11.1.6 GDG决策制定	196
11.1.7 最小重要差异.....	197
11.1.8 同行评审.....	197
11.2 价值观和偏好.....	197
11.3 利益冲突的管理.....	198
11.4 财务支持.....	199

12. 如何获取和使用本准则 200

12.1 如何访问指南.....	200
12.2 如何导航此指南.....	200
12.3 健康工作者的额外教育模块和实施工具.....	201

13. 不确定性与未来研究

13.1 季节性流感	202
------------	-----

13.2 新型甲型流感与人类高死亡率相关 13.2

14. 参考资料 205

Tables

表5.1 非严重流感住院的风险因素.....	10
表5.2 非严重流感死亡相关的风险因素.....	15
表5.3 非严重和严重流感的基础风险.....	15
表7.1 基于体重的巴洛沙韦剂量.....	28
表7.2 比较巴洛沙韦与标准护理在疑似或确诊为非严重流感病毒感染且有较高进展为严重流感风险的患者中的研究结果摘要.....	31
表7.3 比较巴洛沙韦与标准护理在疑似或确诊为非严重流感病毒感染且有较低进展为严重流感风险的患者中的研究结果摘要.....	36
表7.4 比较法匹拉韦与标准护理在疑似或确诊为非严重流感病毒感染的患者中的研究结果摘要.....	42
表7.5 比较兰尼氨韦与标准护理在疑似或确诊为非严重流感病毒感染的患者中的研究结果摘要.....	48
表7.6 比较奥司他韦与标准护理在疑似或确诊为非严重流感病毒感染的患者中的研究结果摘要.....	53
表7.7 比较帕拉米韦与标准护理在疑似或确诊为非严重流感病毒感染的患者中的研究结果摘要.....	58
表7.8 比较乌米芬诺韦与标准护理在疑似或确诊为非严重流感病毒感染的患者中的研究结果摘要.....	63
表7.9 比较扎那米韦与标准护理在疑似或确诊为非严重流感病毒感染的患者中的研究结果摘要.....	67
表7.10 比较抗生素与无抗生素在疑似或确诊为非严重流感病毒感染且细菌共感染概率低的患者中的研究结果摘要.....	72
表8.1 奥司他韦治疗剂量.....	79
表8.2 肾功能不全患者奥司他韦治疗剂量.....	80
表8.3 比较奥司他韦与标准护理在疑似或确诊为严重流感病毒感染的患者中的研究结果摘要.....	81
表8.4 比较帕拉米韦与标准护理在疑似或确诊为严重流感病毒感染的患者中的研究结果摘要.....	85
表8.5 比较扎那米韦与标准护理在疑似或确诊为严重流感病毒感染的患者中的研究结果摘要.....	89
表8.6 比较全身皮质类固醇与无全身皮质类固醇在疑似或确诊为严重流感病毒感染的患者中的研究结果摘要.....	92

表8.7 麦考利类抗生素与标准护理在疑似或确诊严重流感病毒感染患者中的研究发现总结.....	98
表8.8 严重流感病毒感染疑似或确诊患者中mTOR抑制剂与标准护理总结对比.....	100
表8.9 对于疑似或确诊为严重流感病毒感染患者的非甾体抗炎药 (NSAID) 与标准护理方法比较的研究总结.....	105
表8.10 潜在或确诊严重流感病毒感染患者采用被动免疫治疗与未采用被动免疫治疗的结果总结	108
表 9.1 按重量计算的巴洛沙韦的剂量	
表9.2 baloxavir与安慰剂在无症状人员中的研究总结，这些人员面临极高的严重疾病风险，并且暴露于季节性流感病毒.....	113
表 9.3 巴洛沙韦与安慰剂在无症状人群中的研究结果总结 没有极高的严重疾病风险，并暴露于季节性流感病毒	119
表 9.4 兰尼那米韦用于季节性流感暴露后预防的剂量	
Table 9.5 Summary of findings for laninamivir vs. placebo in aseasonal person, who 患严重疾病的风险极高，并暴露于季节性流感病毒	126
Table 9.6 Summary of findings for laninamivir vs. placebo in aseasonal person, who 没有极高的严重疾病风险和暴露于季节性流感病毒	131
表 9.7 用于季节性流感暴露后预防的奥司他韦剂量	134
表 9.8 奥司他韦用于肾损害患者季节性流感暴露后预防的剂量	
表9.9 奥司他韦与安慰剂在无症状但面临严重疾病极高风险且暴露于季节性流感病毒的人群中的研究发现总结.....	136
表9.10 oseltamivir与安慰剂在无症状人员中的研究总结，这些人员不是严重疾病风险极高的，并且暴露于季节性流感病毒中.....	141
表9.11 奈玛韦vir与安慰剂在无症状人员中的研究总结，这些人员如果感染流感可能会出现极严重的病情，并且暴露于季节性流感病毒之下.....	147
表9.12 奈玛韦vir与安慰剂/标准护理比较的无症状患者总结发现（这些患者若患流感不太可能发展成严重病情，并且暴露于季节性流感病毒中）	152
表 9.13 baloxavir 的剂量用于人畜共患流感的暴露前预防	156
表9.14 baloxavir与安慰剂在暴露于高致死性或未知严重疾病风险的动物流感病毒的无症状人员中研究结果的总结.....	158
表 9.15 拉那米韦用于人畜共患流感暴露后预防的剂量	161

数字

图10.1 相对于“不治疗”策略，每10万人中因非严重流感样疾病获得的质量调整生命年.....181

图10.2 治疗适宜性（接受非严重流感样疾病的患者中获得适当治疗的比例以及未感染流感患者的不当治疗比例）在所研究的策略下.....182

图10.3 每10万严重流感样疾病人群中相对于“不治疗”策略的质量调整生命年增加情况.....184

图10.4 治疗适宜性（接受严重流感样疾病的适当治疗的患者比例和未感染流感患者的不当治疗比例）在所检讨的策略下.....184

图10.5 相对于“不治疗”策略，每10万人中因非严重流感样疾病获得的质量调整生命年.....189

图10.6 治疗适宜性（接受非严重流感样疾病治疗的患者比例和未感染流感患者中不适当治疗的比例）在所研究的策略下.....190

Acknowledgements

世界卫生组织感谢所有为使这一过程快速、高效、可靠和透明所作出的协作努力。

世卫组织指导委员会

该委员会包括来自WHO区域办公室和总部的各部门代表，以及专门的技术输入。

詹妮特·迪亚兹（COVID-19应对临床管理团队负责人，世卫组织总部应急卫生项目，日内瓦），丽莎·阿基（质量保证规范和标准部门负责人，科学部，世卫组织总部，日内瓦），千代子·小岛（东地中海区域办事处应急卫生项目），史蒂文·麦格劳林（COVID-19应对临床管理团队负责人，应急卫生项目，世卫组织总部，日内瓦），洛伦佐·莫贾（基本药物，世卫组织日内瓦），杰西亚·莫特（流行病和大流行准备与预防，世卫组织日内瓦），内西吉·尼西吉马（西太平洋区域办事处应急卫生项目），德米特里·佩雷雅索夫（流感全球项目，世卫组织日内瓦），迪娜·普菲弗（欧洲区域办事处应急卫生项目），卡马拉·拉希达图（非洲区域办事处应急卫生项目），安吉尔·罗德里格斯（美洲区域卫生组织），杰米·瑞兰奇（COVID-19应对临床管理团队负责人，应急卫生项目，世卫组织总部，日内瓦），安娜·托尔松（流感全球项目，世卫组织日内瓦），凯特利恩·范登梅尔（流感全球项目，世卫组织总部，日内瓦），威尔逊·韦雷（母婴、新生儿、儿童和青少年健康，世卫组织总部，日内瓦），普什帕·维杰谢欣格（东南亚区域办事处应急卫生项目），张文清（流感全球项目，世卫组织总部，日内瓦）。

项目官员：朱莉·维里（COVID-19应对临床管理团队，健康紧急情况项目，世卫组织总部，日内瓦）。

技术团队：新冠响应临床管理团队，世卫组织紧急卫生事件计划，日内瓦总部：Janet Diaz（负责人），Steven McGloughlin，Jamie Rylance，Jacob Goldberg。

世界卫生组织治疗委员会完全负责指导文件的生产和召开GDG会议。

指南开发小组 (GDG)

洛雷纳·阿塞韦多 (萨班那大学, 哥伦比亚), 艾哈迈德·阿赫达伊安 (患者代表, 沙特阿拉伯), 瓦吉迪·阿min (埃及卫生部), 安德烈·里卡多·阿劳约·达·席尔瓦 (巴西联邦里约热内卢大学), 马马杜·迪乌尔德·巴尔德 (几内亚康纳克里大学), 埃尔琳娜·布哈伦 (印度尼西亚大学), 毛里齐奥·切科尼 (意大利人文塔斯大学, 人文塔斯研究医院), 武国大 (越南河内医科大学), 安德鲁·格雷 (南非夸祖鲁纳塔尔大学), 拉什安·汗纳夫 (爱丁堡大学, 英国), 莫沙拉夫·AKM·侯赛因 (孟加拉国邦加班吉谢赫穆吉布医学院), 黄伟 (香港中文大学, 中国香港特别行政区), 金·耶·詹 (韩国成均馆大学医学院三星医疗中心), 尼兰jan·基索恩 (不列颠哥伦比亚大学, 加拿大), 拉克希·洛达 (印度全印度医学科学研究所), 阿西夫·穆贾塔巴·马赫穆德 (孟加拉国阿萨尔阿里医院), 海拉·曼尼 (突尼斯紧急医疗服务), 莱菲洛·马塞凯拉 (南非夸祖鲁纳塔尔大学), 埃马努埃尔·恩斯特贝 (阿布扎比谢赫谢赫布尔市医疗城, 阿拉伯联合酋长国), 尼达·卡德尔 (美国加州大学洛杉矶分校隆don奈厄姆医学中心), 萨妮亚·萨布兹瓦里 (巴基斯坦阿加汗大学), 南茜·维多利亚·桑多瓦尔·帕兹 (危地马拉罗德里格斯热带寄生虫和传染病医院), 沈音中 (复旦大学上海公共卫生临床中心), 古尔扎恩·舍帕耶娃 (哈萨克斯坦阿斯芬迪耶夫国家医学大学), 塞巴斯蒂安·乌加特 (智利安德烈斯贝洛大学), 埃凡济娜·瓦兹奎兹·库里尔 (患者代表, 泛美PFPS网络, 墨西哥), 斯里达尔·文卡塔普拉姆 (伦敦国王学院, 英国), 彼得·瓦斯瓦 (乌干达Makerere 大学公共卫生学院), 西波尼勒·瓦拉扎 (南非可传播疾病国家研究所)。

方法学家 : Gordon Guyatt(加拿大麦克马斯特大学)。

临床主席 : Timothy Uyeki(美国疾病控制和预防中心)。

联席主席: Yee - Sin Leo(国家传染病中心 , 国家医疗保健集团 , 新加坡)。

技术咨询 : 安德鲁·欧文(利物浦热带医学院)。

系统审稿人: Qiukui Hao (加拿大麦克马斯特大学), Shannon Kelly (加拿大渥太华心脏研究所), Yeva Sahakyan (加拿大大学健康网络), Beate Sander (加拿大大学健康网络), Georges Wells

(加拿大渥太华大学) , Barnaby Young(新加坡国家传染病中心) 。

特别感谢外部审稿人 : Yaseen Arabi (国王萨乌德本阿卜杜拉齐兹卫生大学 , 沙特阿拉伯) ; Richard Kojan (国际医疗行动联盟 , 刚果民主共和国) ; Miriam Stegemann (charité - 布尔诺大学医学中心 , 德国) 。

会议观察员 [不允许干预]: Shikha Garg(美国疾病控制和预防中心) 。

资金 : 美国卫生与人类服务部全球事务办公室。

缩写

ARDS 急性呼吸窘迫综合征
CI 置信区间
DIA 数字免疫分析
DOI 利益声明
GDG 指南开发小组
HPAI 高致病性禽流感
HR 危险比
IAV 甲型流感病毒
IBV 乙型流感病毒
ICU 重症监护病房
IRP 传染性呼吸道微粒
LMICs 低收入和中等收入国家 LPAI 低致病性禽流感
MD 平均偏差
MID 最小重要的区别
mTOR 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白
NAAT 核酸扩增试验
NAI 神经氨酸酶抑制剂
NMA 网络荟萃分析 NSAIDs 非甾体抗炎药或 赔率比
PICO 人群, 干预, 比较, 结果
QALD 质量调整寿命日 RCT 随机对照试验
RdRp RNA 依赖性 RNA 聚合酶 RIDT 流感快速诊断试验
RNAP RNA 聚合酶
RR 相对风险
RT - PCR 逆转录聚合酶链反应
WHO 世界卫生组织

1. 执行摘要

1.1 临床问题

1. ◆ 流感病毒感染患者治疗中药物的作用是什么？
2. 疑似流感病毒感染患者的最佳诊断策略是什么？
3. 药物在预防流感病毒感染中的作用是什么？

1.2 Context

流感治疗药物的证据基础继续演变，随着多项随机对照试验（RCTs）最近完成以及更多试验正在进行中。在此更新中，指南的范围已从之前发布的世卫组织指南扩展而来，该指南主要关注严重流感患者或有严重流感风险患者的临床管理。

这些更新后的指南旨在帮助临床医生对疑似或确诊流感病毒感染的患者进行护理。此次更新包括了对严重流感和非严重流感管理的建议，并且还包括了在接触病毒后的48小时内使用抗病毒药物预防流感病毒感染的建议。这些更新适用于季节性流感病毒、大流行流感病毒以及已知可导致感染人类严重疾病的新兴流感A病毒（如禽流感A(H5N1)、A(H5N6)和A(H7N9)）。此外，此次更新还包含了来自观察性研究的住院和死亡的基础风险估计值，并提出了高风险或极高风险发展为严重流感的患者的定义，以便使建议能够针对性地应用（详见）。 *Section 5*).

1.3 目标受众

这些指南主要针对管理流感病毒感染患者的职业医疗提供者。这些指南可以应用于卫生系统的所有层面，包括社区护理、初级护理、急诊部门和医院病房。

这些准则还将作为政策制定者、卫生管理人员和卫生设施管理员的参考来源，以支持制定国家、区域和地方的传染病和大流行病应急准备指南。

本指南提供了以下方面的建议：

- 使用抗病毒药物治疗严重和非严重流感；
- 对于严重流感患者，使用辅助疗法，包括皮质类固醇、非甾体抗炎药（NSAIDs）、大环内酯类药物和被动免疫治疗；
- 使用诊断测试策略来指导对流感病毒感染患者或有风险患者的治疗；
- 使用抗病毒药物预防流感症状；
- 在非严重流感患者中同时使用抗生素。

1.4 非重症流感患者抗病毒和抗生素治疗的新建议

- 对于非严重流感且有较高进展为严重疾病风险的患者，有条件推荐使用巴洛沙韦；
- 对于非严重流感且低风险进展为严重疾病的患者，有条件不推荐使用巴洛沙韦；
- 对于非严重流感患者，有条件不推荐使用拉尼尼韦；
- 强烈不推荐使用奥司他韦治疗非严重流感；
- 对于非严重流感患者，有条件不推荐使用帕拉米韦；
- 强烈不推荐使用扎那米韦治疗非严重流感；
- 强烈不推荐使用法维皮韦治疗非严重流感；
- 对于非严重流感患者，有条件不推荐使用 Umifenovir；
- 强烈不推荐使用抗生素治疗非严重流感且细菌共感染概率较低的患者。

1.5 新的流感（包括与高死亡率或未知严重疾病风险相关的新型流感A）患者抗病毒治疗建议

- 有条件的建议使用奥司他韦治疗严重流感患者；

- 对严重流感患者使用帕拉米韦有条件地不予推荐；
- 对严重流感患者使用扎那米韦有条件地不予推荐。

1.6 重症流感患者辅助治疗的新建议

- 对于严重流感且无细菌共感染的患者，有条件地不推荐使用大环内酯类抗生素；
- 对于严重流感患者，有条件地不推荐使用血浆疗法；
- 对于严重流感患者，有条件地不推荐使用mTOR抑制剂；
- 对于严重流感患者，有条件地不推荐使用皮质类固醇。

1.7 针对季节性流感病毒暴露但未感染人群的新预防建议

- 对于极高风险的住院患者，在出现季节性流感时建议有条件地使用巴洛沙韦；
- 对于非极高风险的住院患者，在出现季节性流感时不建议有条件地使用兰尼铵韦；
- 对于极高风险的住院患者，在出现季节性流感时建议有条件地使用奥司他韦；
- 对于非极高风险的住院患者，在出现季节性流感时不建议有条件地使用扎那米韦。

1.8 针对接触过人畜共通流感病毒（新型高致死性流感A型）但未感染人群的新预防建议

- 有条件推荐使用巴洛沙韦；
- 有条件推荐使用兰尼那米韦；

- 使用奥司他韦的条件推荐;
- 使用扎那米韦的条件推荐。

1.9 疑似季节性流感病毒感染患者检测策略的新建议

- 对疑似严重流感患者进行流感诊断时有条件推荐使用核酸扩增检测 (NAAT) ;
- 对疑似非严重流感患者进行流感诊断时有条件推荐使用数字免疫测定 (DIA) 或NAAT。

1.10 关于这些准则

这些由世界卫生组织 (WHO) 更新的指南整合了最新的可用证据, 从而能够对流感病毒感染的治疗方法提出更新的建议。当WHO认为有足够的证据可以提出建议时, 治疗方案评估小组 (GDG) 通常会评估一种疗法。在提出建议时, GDG不仅考虑个别患者的视角, 还考虑资源影响、可接受性、可行性、公平性和人权问题。这些指南是根据可靠指南的标准和方法制定的。 [1]

1.11 更新和访问

这份出版物是2022年发布的题为“流感病毒引起的严重疾病临床管理指南”的文件的更新版。当前的指南和早期文件可通过相关渠道获取。 [世卫组织流感临床管理网站](#) and [MAGIC 平台](#) (在线和作为 PDF 输出的读者与有限的互联网访问) 。

指南摘要以 PDF 和 Powerpoint 格式 [2 - 5] 的流程图提供。

2. Introduction

流感是由流感病毒引起的急性呼吸道病毒感染。全球范围内，每年的季节性流感 epidemic 估计会导致大约 10 亿例临床病例、3 到 500 万例严重病例以及约 29 万至 65 万例死亡。 [6, 7] 在2018年，全球估计有1.095亿5岁以下儿童发生流感病毒感染事件，其中8.7万例住院治疗，并导致最多3480例与流感病毒相关的死亡。 [8] 虽然低收入和中等收入国家 (LMICs) 季节性流感疫情的影响尚不完全清楚，但研究显示，5岁以下儿童因流感相关下呼吸道感染导致的99%死亡病例发生在LMICs。 [9] 。

有四种流感病毒类型：A型、B型、C型和D型。季节性流感A型和B型病毒在全球人类中传播。流感C型病毒通常不在流感监测中被捕捉到。 [10] D 型流感病毒主要影响牛，并不知道会导致人类疾病。

甲型流感 病毒根据表面蛋白质的组合进一步分类为亚型。

乙型流感 病毒不进行亚型分类，而是可以分为两个谱系。目前流行的流感B型病毒属于 Yamagata 或 Victoria 谱系。

已知只有 A型流感病毒引起大流行 [7] 。

当前呼吸道病毒流行病学更新可以在以下位置找到：[全球流感计划 \(who. int\)](https://www.who.int/en/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports) 。

2.1 季节性和大流行性流感

2.1. 1 循环和传输

截至2024年3月，人类中流行的流感A病毒亚型为A(H1N1)和A(H3N2)亚型。当前流行的流感B病毒属于Yamagata系或Victoria系。A(H1N1)亚型还被分类为A(H1N1)pdm09，因为该亚型在2009年引发了大流行并取代了此前在2009年前流行的A(H1N1)病毒。A(H3N2)亚型则引发了1968年的大流行，并继续作为季节性流感A病毒持续存在。

流感A型和B型病毒以及大流行性流感A型病毒可以通过感染呼吸道颗粒（IRP）在人与人之间迅速传播。这些IRP会在感染者咳嗽或打喷嚏时通过空气传播。这些IRP会被分散到空气中，并附着在另一名易感者的结膜、口腔、鼻腔、咽喉或咽部黏膜上。 [11] .

世界卫生组织最近将这些“通过空气”传播的模式定义为 **机载传输** 当 IRPs 排入空气并通过吸入进入另一个人的呼吸道时发生；或者 **直接沉积**，当IRPs被排出并沿短程半弹道轨迹飞行时，会直接沉积到另一人的面部黏膜表面（口腔、鼻腔或眼睛），并通过这些入口进入人体呼吸系统。 [12] 。对于流感，较小的 IRP 可能会行进 2 米 [13] .

此外，病毒还可能通过携带流感病毒的污染物物体传播至感染个体的手上，进而导致上呼吸道的再次感染。 [11] .

2.1.2 流感大流行

流感大流行很少会导致由于世界大部分人口对新型抗原性不同于以往流行季节性流感A病毒的大流行流感A病毒缺乏免疫力而引起较高的疾病攻击率、住院率和死亡率。在大流行流感波峰期间，儿童和非老年人成年人的住院率通常远高于季节性流感 epidemic 的住院率。

抗流感病毒治疗对 pandemic 流感患者的有效性将取决于他们对这些抗病毒药物的敏感性。如果这些治疗方法有效，它们降低住院或死亡风险的影响可能高于季节性流感，因为未治疗的 pandemic 流感患者的基础严重疾病和死亡风险可能更高。在 pandemic 期间迅速实施临床试验以评估药物干预措施的有效性和安全性是至关重要的。

2.2 人畜共患病流感

2.2.1 循环和传输

人类可以间歇性地感染源自动物的新型流感A病毒（人畜共患流感），如禽流感A病毒亚型H5N1、H5N6等。

A(H7N9) , A(H7N7) 和 A(H9N2) 以及猪甲型流感病毒亚型 A(H1N1) , A(H1N1) 和 A(H3N2) [14] 人类感染主要通过直接接触或与受感染动物或污染环境的密切暴露获得；这些病毒尚未获得在人类之间持续传播的能力。

2.2.2 命名法

在其禽类宿主中，甲型禽流感病毒被描述为 **高致病性(HPAI)**，这意味着它们会在鸟类中引起严重的疾病 **低致病性(LPAI)**，这意味着它们不会导致鸟类患重病。

感染人畜共通流感病毒的患者与高人类死亡率相关，包括高致病性禽流感病毒 (HPAI) H5N1、H5N6病毒；以及高致病性和低致病性禽流感病毒 (HPAI和LPAI) H7N9。

2.3 诊断

临床诊断流感具有挑战性，因为该疾病的症状和体征可能不具特异性（许多呼吸道病原体可以引起类似的疾病），并且会根据病毒类型以及患者宿主特征和其他因素而有所不同。逆转录聚合酶链反应（RT-PCR）是流感诊断的金标准，因为它对呼吸道标本中流感病毒的检测具有高灵敏度和高特异性。然而，RT-PCR需要高度专业的设备，并且结果的周转时间可能不足以及时指导临床管理决策。

快速诊断呼吸道标本的测试，如快速流感诊断测试（RIDT），用于检测流感病毒抗原；数字免疫分析（DIA），这是一种配备分析设备的RIDT；以及快速核酸扩增测试（NAAT或分子检测），这些测试在临床环境中可用，并能在30分钟内提供结果。

诊断测试的准确性要求正确的标本采集、存储和运输。影响诊断准确性的关键因素包括：a) 样本采集的时间（与症状出现相比）；b) 取样的部位（上呼吸道与下呼吸道）；以及c) 标本的处理和运输。关于标本采集的实际考虑及测试结果解读的详细内容见2019年的一项出版物，并总结如下：

- 鼻咽拭子或鼻咽和咽喉联合拭子适用于检测无呼吸衰竭患者的季节性流感A型和B型病毒或人畜共患流感病毒。
- 下呼吸道样本（气管吸引物、支气管肺洗液）对于检测上呼吸道样本流感病毒检测呈阴性的呼吸衰竭重症患者可能有所帮助。

此指南回顾了目前可用的诊断方法及其性能，并对其在诊断策略中的实用性进行了评估，以指导非严重和严重流感患者（见治疗方案的选择。第10节）。

2.4 临床管理

支持性护理和对症治疗对于流感患者至关重要，同时也包括识别那些患有严重疾病或有较高风险发展为严重疾病的患者。重症流感病毒感染患者的临床管理需要提供最佳的支持性护理，例如使用脉搏血氧仪监测、在必要时为患者提供医疗氧气和呼吸支持，同时给予有效的抗流感特定疗法。关于重症患者最佳支持性治疗的推荐超出了本指南的范围。

巴洛昔韦（Baloxavir），作为一种新型抗病毒药物，其作用机制不同于神经氨酸酶抑制剂（NAIs）（选择性抑制流感帽依赖性内切酶），已在某些地区获批用于治疗无并发症的儿童和成人流感患者的早期治疗。[15] NAIs对所有当前流行的季节性流感A型和B型病毒以及人畜共患的流感A型病毒均具有广泛的可用性和体外活性。在四种商业上可获得的NAIs（吸入型兰尼铵vir，口服奥司他韦，静脉注射帕拉米韦，吸入型扎那米vir）中，奥司他韦是最广泛研究和可用的。

本指南基于对这些抗病毒治疗和免疫调节剂在非严重和严重流感病毒感染患者中安全性和有效性临床试验数据的系统回顾，提出了新的建议，并涵盖了其在接触流感病毒人员中作为预防措施的使用。

3. 准则的制定和实施

3.1 是什么触发了此更新以及接下来会发生什么

这是一个更新 [世卫组织流感病毒感染严重疾病的临床管理指南](#) 那是在 2022 年出版的。 [16] 这是由以下因素触发的：

- 对观察数据进行系统性回顾，更新非严重和严重流感病毒感染患者住院和死亡的基线风险估计，包括与高人类死亡率相关的季节性和人畜共患流感A病毒（详见第6.1节）。 [5, 1] .
- 基于预后审查更新了与严重疾病和死亡率相关的独立风险因素列表。
- 根据GDG的调查结果，更新了重要降低住院、死亡率和症状持续时间风险的阈值。
- 新增了针对严重流感患者和非严重流感患者的抗病毒药物系统性回顾。 [17, 18] .
- 更新后的系统评价，探讨辅助免疫调节治疗在治疗严重流感患者中的应用 [19] .
- 新系统性综述评估抗病毒药物作为接触季节性或人畜共通流感病毒人员的预防措施。
- 更新的诊断策略决策模型用于照顾流感病毒感染患者的患者护理（详见第18部分）。

3.2 如何访问和使用本指南

此当前 PDF 格式指南和早期文档可通过 [世卫组织流感临床管理网站](#)。

此外，该指南还提供在 [MAGIC 平台](#)（[适用于在线使用](#)以及对互联网访问有限的读者提供的PDF版本）。这些在线格式和附加工具旨在使临床实践中忙碌的工作更容易导航和利用指导原则。多层在线格式设计用于让最终用户首先找到建议，然后深入查找支持证据和其他相关信息，以便在实践中应用这些建议，包括共决策工具（临床会诊决策辅助工具）。

4. 这些建议适用于谁 ？

此指南适用于流感病毒感染患者及流感病毒暴露人员。根据严重程度定义（详见下文），建议可能会有所不同。

4.1 世卫组织对流感疾病严重程度的定义

非严重流感：轻度非严重流感症状表现为突然出现的咳嗽、头痛、肌肉和关节疼痛、极度疲倦、喉咙痛和鼻塞，可能伴有发热。大多数人在一周内可以自行恢复，无需医疗干预。定义为无任何严重疾病的标准。

严重流感：流感病毒还可能导致严重疾病（如败血症、败血性休克、严重肺炎、急性呼吸窘迫综合征[ARDS]、多器官功能衰竭、慢性医疗状况加重）或死亡。这些情况通常需要住院治疗，在某些严重和危急的情况下，可能需要提供氧气、机械通气（有创或无创）以及/或血管加压素治疗。

患者若感染与高死亡率相关的新型流感A型病毒，或存在严重疾病未知风险的情况，即使其不符合其他严重流感的标准，也应被视为“严重流感”。

5. 药物概述，建议和应用时要考虑的关键问题

在应用建议时，临床医生还应考虑以下关键问题：

如何识别住院高危的非重症流感患者

在本指南的几个部分，WHO建议仅对住院高风险患者使用抗病毒治疗，因为如果所有非严重流感患者都接受治疗，绝对收益将微不足道（参见相关章节）。5.1 and 5.2）。风险因素是基于委托进行的系统性回顾研究开发的，该研究基于非严重流感患者的观察性研究。

住院风险高的患者 包括那些至少有一个主要风险因素(比值比 [OR] > 2.0)。

- 年龄65岁及以上：患者发展为严重疾病的危险随年龄每增加10年而增加OR值1.72，随年龄每增加20年而增加OR值2.94。所分析研究中患者的中位年龄为57岁。根据此分析，确定非严重疾病患者发展为高风险严重疾病的合理阈值为65岁；
- 免疫抑制状态；• 心血管疾病；• 神经系统疾病；

- 慢性呼吸道疾病。

住院风险极高的患者包括：

- 年龄 85 岁或以上; 或 • 任何年龄 + 多个主要风险因素。

Note: 感染新型流感A病毒（人畜共患流感）且与高人类病死率相关的患者也被认为是住院的高风险人群。这些包括HPAI A(H5N1)、HPAI A(H5N6)病毒以及HPAI和LPAI A(H7N9)。（参见相关章节）5.1 and 5.2 更多细节）。

5.1 与严重疾病和死亡相关的危险因素

为了支持本指南中的建议，有必要确定非严重流感患者发展为严重疾病的风险因素。严重疾病定义为需要住院治疗或根据特定研究定义的情况。虽然之前的WHO和其他指南提供了风险因素的列表，但为了确定非严重流感患者发展为严重疾病的最重要风险因素，世卫组织委托进行了一项系统性回顾，分析了患者的观察性研究数据。由于需要分析的数据量庞大，这项回顾直到2024年3月才完成，会议于2023年12月召开之后。

审查采用了一种类似系统评价的方法来确定流感的基本风险。该审查仅使用了每项研究中完全调整后的结果进行分析。由于大多数符合条件的研究报告了比值比（OR）作为关联度量，如果研究报告了相对风险（RRs）或危险比（HRs），审查团队会将它们转换为OR，并使用随机效应模型合并OR值。

在与方法学主席讨论后，并经GDG确认，确定了判断某种风险因素对于预测非严重疾病患者住院风险是否具有显著性的标准。在观察性数据的审查中，如果风险因素的比值比（OR）大于2.0且证据的确定性至少为中等，则认为该风险因素是显著的。此外，但影响较小的风险因素如果其证据的确定性至少为中等且比值比在1.7到2.0之间，则也会被注意到。而对于证据确定性较低或比值比小于1.7的风险因素，则不认为其是显著的风险因素。

表 5.1 非重症流感住院的危险因素

危险因素	研究结果和测量	确定性证据	Summary
年龄(每 10 年增加)	赔率比 : 1.72 (95% CI 1.02 - 2.89) 基于来自的数据 1 研究	Moderate 由于严重 不精确	年龄可能与 随着几率的增加 非重症住院 患者。
HIV, 免疫缺陷, or 免疫抑制	赔率比 : 2.7 (95% CI 1.55 - 4.7) 基于来自的数据 2 研究	High	艾滋病毒 , 免疫缺陷 , 或 免疫抑制是 与增加相关 住院的几率 非重症患者。
贫血	赔率比 : 1.39 (95% CI 0.88 - 2.19) 基于来自的数据 2 研究	Moderate 由于严重 不精确	贫血可能是 与很少或没有关联 住院时间增加 非重症患者。
哮喘	赔率比 : 1.46 (95% CI 0.95 - 2.24) 基于来自的数据 2 研究	Moderate 由于严重 不精确	哮喘可能是 与很少或没有关联 住院时间增加 非重症患者。
任何心血管 疾病	赔率比 : 2.72 (95% CI 1.24 - 5.94) 基于来自的数据 3 研究	Moderate 由于严重 不一致	任何心血管 疾病可能是 与增加相关 住院的几率 非重症患者。
糖尿病	赔率比 : 1.84 (95% CI 1.26 - 2.67) 基于来自的数据 4 研究	Moderate 由于严重 不一致	糖尿病可能是 与增加相关 住院的几率 非重症患者。
高血压	赔率比 : 1.61 (95% CI 0.92 - 2.83) 基于来自的数据 2 研究	Moderate 由于严重 不精确	高血压可能是 与很少或没有关联 住院时间增加 非重症患者。
任何肝脏疾病	赔率比 : 1.87 (95% CI 0.89 - 3.94) 基于来自的数据 3 研究	非常低 由于严重 非常严重 不精确	我们不确定是否 任何肝脏疾病 与增加的不一致性相关联。由于 住院的几率 非重症患者。
恶性肿瘤	赔率比 : 1.75 (95% CI 1.12 - 2.75) 基于来自的数据 3 研究	High	恶性肿瘤相关 随着几率的增加 非重症住院 患者。
任何神经系统 疾病	赔率比 : 2.31 (95% CI 1.65 - 3.24)	High	任何神经系统疾病 与 增加的几率

	基于来自的数据 4 研究		非住院 重症患者。
肥胖	赔率比：1.02 (95% CI 0.98 - 1.07) 基于来自的数据 1 研究	Moderate 由于严重 不精确	肥胖与 很少或没有增加 非重症住院 患者。
怀孕	赔率比：1.88 (95% CI 1.73 - 2.05) 基于来自的数据 1 研究	High	怀孕与 增加的几率 非重症住院 患者。
任何肾脏疾病	赔率比：1.66 (95% CI 1.54 - 1.79) 基于来自的数据 2 研究	High	任何肾脏疾病 与增加相关 住院的几率 非重症患者。
呼吸系统疾病 (未指定)	赔率比：1.74 (95% CI 0.95 - 3.19) 基于来自的数据 3 研究	非常低 由于严重 非常严重 不精确	我们不确定是否 未指明的呼吸 疾病与不一致有关。由于 增加的几率 非重症住院 患者。
慢性呼吸道 疾病 (未指定)	赔率比：2.24 (95% CI 1.9 - 2.64) 基于来自的数据 2 研究	High	慢性呼吸道 疾病(未指定) 是 与增加相关 住院的几率 非重症患者。
性别(男性与女性)	赔率比：1.01 (95% CI 0.86 - 1.18) 基于来自的数据 5 研究	Low 由于严重	男性可能很少或没有 住院增加 与女性相比不一致。由于 非重度患者严重不精确

分析清楚地展示了年龄增加对患者发展为严重疾病风险的影响，每增加10岁，风险比 (OR) 为1.72。进一步的分析确认，每增加20岁，风险比为2.94。被纳入分析的研究中患者的中位年龄为57岁。基于此分析，确定了一个合理的高风险阈值，即对于非严重疾病的患者，发展为严重疾病的风险超过65岁即认为较高。除年龄外，其他被认定为显著风险因素的主要风险因素包括：

心血管疾病

- 神经系统疾病
- 慢性呼吸道疾病。

OR 为 1.7 - 2 的其他风险因素包括：

- 恶性肿瘤 • 妊娠
- 糖尿病。

因此，如果患者存在一个主要的风险因素或年龄达到65岁及以上，则可以认为该患者有严重疾病的高度风险。显然，随着患者的年龄增长，他们患严重疾病的风险显著增加。此外，多个风险因素的存在也会进一步增加其风险。

为了协助临床医生解读由GDG提供的指导建议，还需要定义一个极高风险的患者群体，这些患者严重疾病的风险非常高。这将包括年龄超过85岁的患者（无论是否有其他风险因素），或年轻患者，他们有多重主要风险因素及其他风险因素，临床医生认为这些因素使患者面临极高的严重疾病风险。

作为对观察数据的额外分析，还评估了风险因素对死亡率的影响 (参见 *Table 5. 2*)。

5.2 流感基线风险(预后)

为了制定本指南中的建议并协助临床医生管理流感，指导委员会认识到需要尽可能准确地估计基线风险，包括季节性流感和人畜共患流感的住院和死亡风险。因此，于2023年进行了一项系统性回顾，评估了观察研究中流感患者预后的相关数据。

在专家馆员的帮助下，评审团队从数据库 inception 至 2023 年 10 月 26 日搜索了 MEDLINE、Embase、Cochrane 中央对照试验注册库 (CENTRAL)、护理和相关健康文献累积索引 (CINAHL) 和全球健康数据库。检索关键词包括“流感”、“医院”、“死亡”、“病死率”和“致命性”。为了识别任何符合我们入选标准的额外研究，评审团队还筛查了符合条件的研究和相关系统评价的参考文献列表。该研究包括报告实验室确诊流感病毒感染患者住院和/或流感患者病死率的队列研究或具有监测数据的研究，以避免重复人口数据。为了估计合并效应量，

住院率和死亡率及其相关的95%置信区间（CI），审查团队使用固定效应模型进行了比例的元分析。

由于研究数量较多，本分析未能在2023年12月GDG会议前完成。因此，为了GDG讨论的目的，基于少量高质量观察性研究和纳入RCTs的数据，估算出了基线风险。

然而，截至2024年3月，我们已完成系统性回顾观察研究，并能够为非严重和严重季节性流感患者以及人畜共患流感患者提供基线风险（预后）（详见表5.3）。

对于非严重患者，曾有建议认为这些观察数据能够为高风险发展为严重疾病和低风险发展为严重疾病的患者分别提供住院和死亡风险的差异性估计。然而，令人遗憾的是，审查的研究中对患者发展为严重疾病的风险评估存在较高的异质性。因此，对于非严重疾病的患者，本文未对高风险患者和低风险患者进行区分，直接呈现了住院和死亡情况。

重要的是，预后审查准确反映了从RCTs中估计的基础风险，并且这些风险被用于本指南中推荐事项的GDG审议。

为了本次审查，在分析中纳入的动物源性疾病包括与感染人类患者严重疾病相关的新兴流感A病毒，具体为高致病性禽流感（H5N1）、A(H5N6)和A(H7N9)病毒以及低致病性禽流感（A(H7N9）病毒，并非所有新型流感A病毒感染。

表 5.2 非重症流感死亡率相关危险因素

结果	研究结果和测量	确定性证据	Summary
年龄 (每 10 年增加)	赔率比 : 1.68 (95% CI 1.52 - 1.86) 基于 1 项研究的数据	High	年龄与所有的可能性增加 - 导致非死亡率重症患者。
Charlson 合并症(95% CI 1.23 - 1.33) 每点指数基于 1 项研究的数据增加)	赔率比 : 1.28 (95% CI 1.23 - 1.33) 基于 1 项研究的数据	High	Charlson 合并症索引与所有的可能性增加 - 导致非死亡率重症患者。
Any 心血管疾病	赔率比 : 1.14 (95% CI 0.9 - 1.45) 基于 1 项研究的数据	Moderate 由于严重不精确	任何心血管疾病可能是与很少或没有关联全因增加非严重死亡率患者。
糖尿病	赔率比: 0.9 (95% CI 0.68 - 1.19) 基于 1 项研究的数据	Low 由于非常严重不精确	糖尿病可能是与很少或没有关联全因增加非严重死亡率患者。
高血压	赔率比 : 1.07 (95% CI 0.79 - 1.47) 基于 1 项研究的数据	Low 由于非常严重不精确	高血压可能是与很少或没有关联全因增加非严重死亡率患者。
性别(男性 vs. female)	赔率比 : 1.41 (95% CI 0.96 - 2.08) 基于 2 项研究的数据	Moderate 由于严重不精确	男性可能很少或者没有增加所有原因死亡率与非重度女性疾病。
吸烟	赔率比: 1.4 (95% CI 1.09 - 1.81) 基于 1 项研究的数据	High	吸烟相关随着几率的增加非全因死亡率重症患者。

表 5.3 非重度和重度流感的基线风险

结果	百分比(95% CI)	基线风险
死亡率 - 非严重疾病(季节性)	0.10% (0.10 - 0.11)	1 per 1000
死亡率 - 严重疾病(季节性)	2.97% (2.93 - 3.01)	30 per 1000

死亡率 - 人畜共患疾病 (AH5N1 、 AH7N9 、 AH5N6)	38.30% (36.4 - 40.11)	383 per 1000
住院 - 非严重(季节性)	0.8% (0.79 - 0.80)	8 per 1000

6. 抗病毒药物的作用机制是什么？

现有的直接作用于流感病毒的小分子抗病毒药物针对病毒生命周期的四个阶段，即M2离子通道、融合、RNA依赖的RNA聚合酶（RdRp）和神经氨酸酶。 [20]。因此，可用的药物主要针对病毒的进入、复制或出芽。针对RdRp（核糖核酸聚合酶）的药物可以根据其具体的机制进一步区分为核苷RNA聚合酶抑制剂或帽-snatching抑制剂。某些机制仅适用于流感A病毒（IAV），而其他机制也适用于流感B病毒（IBV），并且有些药物更容易导致抗药性的选择。在GDG会议期间，全球范围内普遍对M2离子通道抑制剂（如金刚烷胺和瑞乐沙胺）产生了广泛耐药性，因此在讨论中未考虑使用这些药物。

直接作用的抗流感病毒药物可以通过不同的给药途径进行给药，包括口服、静脉注射或吸入。专家组指出，口服和静脉注射这两种给药途径能够提供更高的全身药物浓度，而吸入给药则能使药物直接送达呼吸道，但其全身暴露量有限。此外，静脉注射是唯一能使整个剂量被系统吸收的给药途径，不同药物在口服给药时的生物利用度也各不相同。考虑给药途径可能非常重要，因为尽管大多数季节性流感病毒的复制主要局限于呼吸道，但某些流感病毒（尤其是禽流感病毒）还具有对消化道、眼睛和/或大脑的亲嗜性。 [21] 以下部分总结了由GDG考虑纳入指南开发的药物类别的作用机制。

6.1 巴洛沙韦 / 抓帽抑制剂

GDG 考虑的唯一抢帽抑制剂是巴洛沙韦 [22]。由于巴洛沙韦具有较长的药代动力学半衰期，因此该药物以单次口服剂量给药（体重40-80公斤的患者剂量为40毫克；体重≥80公斤的患者剂量为80毫克）。然而，GDG注意到，在给药后的几天内血浆浓度最高，随后会出现数周之久的低暴露尾部。 [23]，如果病毒不能迅速清除，这可能会对抗性的选择产生影响。流感

RNA聚合酶(RdRp)复合体包含一个具有内切核酸酶活性的亚基，该亚基提供了“帽-snatching功能”，能够从宿主mRNA中窃取带有5'帽的短RNA引物。药物以羧基前体药物的形式给予，在体内水解为活性形式，该活性形式抑制这种内切核酸酶活性，从而阻断病毒复制。

电阻: 重要的是，在体外选择研究和临床分离株中报告了赋予巴洛沙韦 (baloxavir) 较低敏感性的内切核酸酶亚基突变。 [24] 此外，在儿童中比在成人中更常见的是治疗过程中出现的替代情况，而在某些流感亚型中比其他亚型中更常见。

怀孕： 在非临床繁殖研究中，当大鼠和兔口服巴洛沙韦马波昔的剂量足以使血浆浓度达到最大人类剂量的5倍以上时，并未观察到不良发育影响。 [25] 由于缺乏baloxavir治疗孕妇和产后妇女的安全性和有效性数据，目前baloxavir不推荐用于孕妇人群。 [26] .

哺乳期: 巴洛沙韦及其相关的代谢物可在接受巴洛沙韦马波昔治疗的哺乳大鼠的乳汁中被排泄，但未观察到对哺乳幼崽生长或出生后发育产生影响。

儿童: 巴洛昔韦马波西尔已在5岁及以上出现与成人类似不良事件的患者中进行了临床研究。 [27] 。然而，对于 ≤ 5 岁的患者，可用的数据有限 [28] .

6.2 神经氨酸酶抑制剂

神经氨酸酶负责去除糖链末端的神经氨酸残基，从而使新的病毒颗粒能够从宿主细胞中脱落；因此，神经氨酸酶抑制剂可以防止后代病毒颗粒的释放和传播。 [22, 29] 有一些证据表明，这些药物也可能阻断某些流感病毒通过神经氨酸酶介导的细胞附着和进入。重要的是，这类药物针对所有神经氨酸酶亚型，因此对IAV和IBV病毒有效。然而，这类药物之间的化学结构差异意味着在药代动力学、给药途径和/或敏感性特征方面存在重要的差异，这需要进一步考虑。

6.2.1 兰米韦，用于治疗流感

兰尼氨病毒通过吸入给药，作为八碳醇酯前体药物单剂量使用，并在呼吸道中表现出更好的药代动力学特性，且与同类其他药物相比，其与流感病毒的解离速度更慢。

电阻：在治疗过程中敏感性降低的新兴变异很少见，但据报道可以选择体外。重要的是，一些流感病毒变异株虽然对奥司他韦和帕拉米韦产生了抗性，但仍对兰尼米韦敏感。 [30]。

怀孕：人类数据不足，无法可靠地评估妊娠期间拉那米韦的安全性 [26]。

儿童：兰尼氨肽已在临床中用于儿童，不同年龄段的儿童（<10岁和≥10岁）使用不同的剂量。 [31]。

6.2.2 奥司他韦，用于治疗流感

奥司他韦口服给药。

电阻：奥司他韦耐药性在2008-2009年 circulating 流感A病毒中非常普遍。尽管如此，随后出现并占主导地位的流感A（pdm09）病毒的奥司他韦耐药性较低。 [32] 然而，治疗引起的耐药性发生在单一的氨基酸变化中，在幼儿中可能更常见 [33]。

怀孕：观察研究显示，在怀孕期间使用奥司他韦是安全的，并不会导致不良妊娠结局。 [34]。

儿童：其他当局已批准奥司他韦用于治疗 ≥ 14 天龄儿童的流感 [35]。

6.2.3 帕拉米韦，用于治疗流感

帕拉米韦通过静脉给药，并表现出较长的药代动力学半衰期和比其他同类药物更高的效力。

电阻：某些对奥司他韦失去易感性的变体对帕拉米韦具有交叉抗性 [30]。

怀孕：人类数据不足，无法可靠地评估怀孕期间帕拉米韦的安全性 [26]。

儿童: 一些当局已批准帕拉米韦用于 ≥ 6 个月的儿童 [36] .

6.2.4 扎那米韦 , 用于治疗流感

扎那米韦通过吸入给药。不应用于患有基础呼吸道疾病 (包括哮喘和其他慢性肺病) 的成人或儿童。 [37] .

电阻: Emergent变种在治疗中表现出减少的敏感性的情况较为罕见 , 但已有报道 (特别是免疫抑制患者中) 。然而 , 一些流感病毒变种对奥司他韦失去了敏感性 , 但仍对扎那米韦敏感。 [32] .

怀孕 : 观察研究显示 , 在怀孕期间使用zanamivir是安全的 , 并不会导致不良妊娠结局。 [26] .

儿童: 一些当局已批准扎那米韦用于治疗 7 岁以上儿童的流感 [37] .

6.3 法维皮韦(RNAP 抑制剂)

唯一被GDG考虑的RNA聚合酶 (RNAP) 抑制剂是法维拉韦 (favipiravir) , 其口服剂量为每日两次 , 每次200毫克 , 在首次用药时剂量较高。经过代谢活化后 , 法维拉韦会被流感RNAP整合到流感病毒基因组的RNA拷贝中。 [22, 38] Favipiravir 展示出多方面的机制作用。激活后的药物会被插入病毒基因组的复制体中 , 取代鸟嘌呤或腺嘌呤 , 从而使后续复制体发生突变并无法形成可存活的后代 (这种机制被称为致死性突变) 。此外 , 当连续两次插入发生时 , 会导致链终止延迟和RNAP 回溯。

电阻: Favipiravir 表现广泛 体外 and 体内 针对 RNA 病毒的活性 , 并且对 IAV 和 IBV 具有活性 [39] .

怀孕 : Favipiravir 是一种诱变剂 , 根据动物研究的数据 , 不应在怀孕期间使用 [40] .

儿童 : Favipiravir 已在儿童中使用 , 但仍存在重大不确定性。

6.4 乌米芬诺韦(融合抑制剂)

The GDG 考虑的唯一融合抑制剂是 Umifenovir，有时也称为 Arbidol。Umifenovir 是一种口服的吡啶衍生物，具有广泛的抗呼吸道病毒活性。 [41] . ◆ 派拉芬诺vir (Umifenovir) 已被证明能够与血凝素的预融合构象相互作用，稳定其在低pH值下向融合状态转变的过程，从而防止病毒膜与宿主细胞膜的融合。

电阻： 选择具有降低的乌米芬诺韦敏感性的流感病毒 体外 通过单一氨基酸替换实现，但截至目前尚未记录到任何天然变异体会导致耐药性丧失的情况。

特定人群： 在俄罗斯联邦和中国，该药物已用于 IAV 和 IBV [42]，但需要注意的是，目前缺乏有关乌米诺韦在怀孕、哺乳或儿童中使用的足够人类数据。 [22] .

7. 非严重症状流感患者的建议(疑似或确诊)

以下简要描述了所有相关元素在决策过程中的应用情况，详细内容参见相关部分。第11.1节 关键患者特征包括进展为严重流感的风险以及患者的价值观和偏好。主要结果包括住院需求、症状持续时间、不良反应的频率和严重程度，以及治疗的便利性与治疗负担。

关于价值观和偏好，专家组推断，大多数患者会选择一种对其认为重要的结果有轻微但重要影响的药物，前提是这种药物的不良反应可能性较低，且在出现不良反应时这些反应较为轻微。此外，专家组推断，大多数患者对于存在较大不确定性其益处的药物会持谨慎态度，并仅会在低确定性证据表明其有益、不良反应的可能性较低且在出现不良反应时这些反应较为轻微的情况下才会使用。

决策的关键在于专家小组推断出的每个重要结果的重要性阈值。以一个例子说明，专家小组认为，对于高风险进展为严重流感患者的巴洛沙韦治疗使用阈值是住院率减少15/1000。

此外，委员会还推断便利性与负担之间的权衡对患者非常重要。例如，关于巴洛沙韦，委员会指出该药物只需口服一次剂量。这为患者带来了便利，并增加了该干预措施的吸引力。

最终，除了从个体患者的角度考虑外，药物遴选小组（GDG）还考虑了总体视角，在这种视角下，可行性、可接受性、公平性和成本成为重要的考量因素。

7.1 非严重症状流感患者的抗病毒治疗(疑似或确诊)

7.1.1 巴洛沙韦

有条件的建议

在疑似或确诊为非严重流感病毒感染且有进展为严重流感高风险的患者中，我们 **建议服用巴洛沙韦** (有条件推荐，低质量证据)。

- 患有非严重流感和发展为严重疾病的高风险的患者包括：5.1 and 5.2 :):
- 65岁及以上的患者；或

7.1.1.1 决定的证据

好处和危害

建议的替代方案的实质净收益

在非严重流感病毒感染且有进展为严重流感高风险的患者中，巴洛沙韦治疗可能缩短症状缓解时间，可能减少住院率，但对死亡率几乎没有或没有影响。巴洛沙韦不会增加与治疗相关的不良事件，对严重不良事件几乎没有或没有影响。巴洛沙韦可能增加抗病毒耐药性产生的风险。

在临床试验中，巴洛昔韦是在非严重流感病毒感染患者出现症状后的2天内给予的。对非严重流感病毒感染患者的巴洛昔韦治疗具有益处。

感染和在症状发作后超过 2 天进展为严重流感的高风险未知.

证据的确定性

Moderate

巴洛韦德治疗非严重流感病毒感染且有进展为严重流感高风险患者的证据总结基于3项随机对照试验 (RCTs)，参与患者数量根据不同结果从700至800人到超过2000人不等。

我们对死亡率几乎没有或没有影响具有高度确定性。证据的确定性也被评为对治疗相关的不良事件具有高度确定性。证据的确定性被评定为对症状缓解时间、治疗相关的严重不良事件具有中等确定性，而对于住院和巴洛沙韦耐药性的出现，则被评定为低确定性。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*)，根据GDG的推断，几乎所有了解情况且患有非严重流感病毒感染但有并发症和进展为严重流感高风险的患者都会选择使用巴洛沙韦。

资源和其他考虑因素

没有重要的问题

推荐的替代品

可接受性和可行性

baloxavir 治疗非严重流感病毒感染只需单次口服给药，这在依从性方面具有优势。

巴洛沙韦不太可能对所有愿意接受该治疗的个体都可用。这进一步强调，在许多或或许大多数情况下，巴洛沙韦的使用应限于住院风险较高的患者。

由于成本和供应问题，在低收入和中等收入国家 (LMICs) 可能面临显著的准入障碍。社会经济地位较低的人群往往难以获得服务，包括诊断测试和治疗，因此他们也难以获得相应的干预措施。如果这些环境中占优势地位的患者接受了干预，这可能会加剧健康不平等。因此，重要的是让各国将流感临床护理路径整合到为非严重流感患者提供护理的部分卫生系统中 (即初级保健和社区卫生保健环境)。

建议应提供动力，以利用所有可能的机制来改善干预措施的全局可及性。在推动可及性方面，世卫组织已发布对巴洛沙韦进行预资格认证的兴趣表达（即将进行）。各国可以根据可用资源制定各自的指南，并相应地优先考虑治疗选项。

获得流感诊断

由于抗病毒药物（如巴洛沙韦）的成本以及其有限的可获得性，GDG 强调了早期对流感样疾病患者进行准确诊断的重要性，尤其是那些有严重疾病风险的患者。这包括确保在症状出现后的治疗窗口内（即2天内）获得诊断结果。鉴于此建议涉及应在症状出现后2天内尽早使用巴洛沙韦进行治疗，因此增加诊断测试的可及性和确保适当使用诊断测试至关重要。因此，提高流感诊断测试的可用性和适当使用对于改善对药物（特别是针对疾病早期阶段的药物）的可及性至关重要。然而，卫生保健系统必须在选择和实施适用其环境的诊断测试方面获得专业知识。

7.1. 1.2 理由

对于高风险进展为严重疾病的患者，巴洛沙韦的有条件推荐基于其可能减少住院率、probable 减少症状持续时间的效果、低不良反应风险，以及实际考虑因素。巴洛沙韦作为单次口服剂量给予。这为患者带来了便利，并增加了这一干预措施的吸引力。

GDG推断，对于有发展为严重疾病高风险的流感患者使用巴洛沙韦进行治疗的门槛将是住院率减少15例/1000人。巴洛沙韦对住院率的影响估计为16例/1000人，略超过GDG认为重要的门槛，95%置信区间下限为每1000人增加4例，上限为每1000人减少20例。

GDG推断，使用巴洛沙韦治疗非严重流感病毒感染患者的阈值标准是症状缓解时间缩短1天。巴洛沙韦治疗对症状缓解时间的影响估计为减少1.02天，略超过GDG的重要性阈值，95%置信区间下限为减少0.63天。

作为该人群流感致死基线风险仅为每千人2例，而我们认定的最小重要差异为每千人3例，即使巴洛昔韦预防了所有死亡病例，其效果也不被视为重要。

GDG强调，巴洛昔韦治疗非严重流感病毒感染具有高质量的证据表明不会增加不良事件；中等质量的证据表明巴洛昔韦治疗对严重不良事件几乎没有影响。因此，我们有中等确定性的证据支持重要益处，并且至少有中等确定性的证据支持几乎没有或没有不良反应。

如果关于患者价值观和偏好的GDG推断是准确的，大多数充分知情的高风险患者将选择使用巴洛沙韦进行治疗。由于关于降低住院率的低质量证据仍存在不确定性，该建议是有条件的。GDG讨论并意识到了可能出现的耐药性问题，但认为进一步传播耐药病毒的可能性不大，这也使得巴洛沙韦仅对高风险进展为严重疾病患者获有条件推荐。

7.1. 1.2. 1 适用性

尽管单独的妊娠并不构成非严重流感患者严重流感风险的主要因素（见预后），但具有重大风险因素的孕妇和产后妇女可能考虑使用降低疾病进展风险的药物。然而，世卫组织在高住院风险患者中推荐的最高度优先药物baloxavir并未正式在妊娠期间进行测试，这立即引发了对孕妇及胎儿不良反应的担忧，尽管动物研究显示，在血浆浓度超过人类最大剂量5倍的情况下，baloxavir marboxil并无不良发育影响。

[25] GDG认为，在获得更多关于baloxavir安全性证据之前，不应给予孕妇或产后妇女使用。这一亚人群缺乏有效的替代方案是研究中的一个重大缺口。

儿童在部分纳入的研究中被招募，在感染流感时，具有重大风险因素的儿童可以考虑使用巴洛沙韦。需要注意的是，年轻儿童和婴儿并未参与形成这一建议的研究试验，且5岁及以下患者的可用数据有限。 [28] WHO将监测该人群生成的证据，并在有效性及安全性数据可用时更新此建议。

其他高风险患者群体在某些试验中未被纳入，但GDG认为这些高风险患者的疗效和安全性资料同样适用；然而，他们对免疫抑制患者使用该药物持谨慎态度，因为存在耐药性和病毒长期复制的风险。

患者感染新型流感A病毒（如高致病性禽流感病毒H5N1、H5N6以及高致病性和低致病性禽流感病毒H7N9），这些病毒感染与人类高死亡率相关，未被纳入形成此建议的临床试验中。专家小组同意，如果这类患者早期出现轻微症状并寻求治疗，间接证据同样适用于他们。

7.1. 1.3 实用信息

7.1. 1.3. 1 路线、剂量和持续时间

基于体重，Baloxavir 以单剂量口服给药，见表 7.1。

表 7.1 按重量计算的巴洛沙韦剂量

体重	巴洛沙韦的剂量
< 20 kg	2 mg / kg(作为悬浮液)
20 公斤至 79 公斤	40 毫克(片剂)
80 公斤及以上	80 毫克(片剂)

治疗应尽早进行，并在症状发作后 2 天内进行。

儿童：巴洛沙韦 marboxil 已在 5 岁以上患者中因类似成年人报告的不良事件而接受治疗试验。[27]。然而，对于 ≤ 5 岁的患者，可用的数据有限 [28]。巴洛沙韦在 1 岁以下儿科患者中的药代动力学尚未确定 [25]。

7.1. 1.3. 2 其他注意事项

怀孕：由于缺乏治疗妊娠期和产后妇女的安全性和有效性数据，巴洛昔韦目前不推荐用于孕妇。[26]。

免疫功能低下患者：巴洛昔韦可能增加抗病毒耐药性出现的风险，因此在免疫抑制患者中使用时应谨慎。

制造商的产品特性总结包含关于动物研究和药代动力学、不良事件及药物相互作用的额外细节。 [25] .

7.1. 1.4 Summary

关于baloxavir与安慰剂或标准护理之间的证据是由三项随机对照试验 (RCTs) 提供的，这些试验共纳入了2776名非严重疾病患者 (各研究提供了对任何感兴趣结果的具体比较)。其中，两项研究纳入了无合并症的患者，而一项研究则包括了39%的患有哮喘、慢性肺病和心血管疾病等合并症的患者。所纳入的研究均未包含12岁以下的儿童或孕妇。本研究所使用的所有研究特征、偏倚风险评估以及按结果计算的效应估计均已发表。 [17] .

对于非严重流感患者，GRADE摘要表格展示了baloxavir与标准护理相比，在感兴趣的结果上相对和绝对效果的比较，并根据网络元分析 (NMA) 提供了不确定性等级评估。

亚组分析

GDG 要求进行四个预先指定的亚组分析：

- 流感类型：季节性流感病毒、人畜共患流感病毒、大流行流感病毒 • 确诊感染 vs. 疑似感染 • 年龄：小于2岁的儿童、儿童 vs. 成人和青少年 vs. 老年人 (≥65岁) • 高风险不良预后患者 vs. 低风险患者

审查团队对不同年龄组 (12至17岁 vs. 18至65岁 vs. 小于75岁 vs. 75岁以上) 在使用baloxavir与安慰剂之间的亚组进行了试验内亚组分析，以评估以下结果：死亡率、住院、不良事件和严重不良事件。试验内的亚组分析未发现任何亚组效应。

缺乏足够的数据来支持其他预设亚组分析。研究中未纳入患有动物源性流感的患者。接种疫苗的个体比例范围从21.62%到30.5%不等。所有研究均纳入了多种类型的流感病毒，如H1N1、H3N2和型B流感。

表7.2 拉西韦与标准护理在疑似或确诊为非严重流感病毒感染且有进展为严重流感高风险患者中的研究发现总结

结果 时间框架	研究结果 and 测量 s	绝对效应估计		确定性 证据	Summary
		Standard care/ 安慰剂	巴洛沙韦		
死亡率 (低风险)	相对风险 : 0.83 (CI 95% 0.14 - 4.82) 基于来自的数据 2144 名与会者 在 2 项研究中	0.2 per 1000 差异 : 每减少 0.03 1000 (CI 95% 减少 0.17 - 增加 0.76)	0.17 per 1000	High	Baloxavir 很少或 没有影响 死亡率。
死亡率 (高风险)	相对风险 : 0.83 (CI 95% 0.14 - 4.82) 基于来自的数据 2144 名与会者 在 2 项研究中	2.0 per 1000 差异 : 每减少 0.34 1000 (CI 95% 减少 1.72 - 增加 7.64)	1.66 per 1000	High ¹	Baloxavir 很少或 没有影响 死亡率。
Admission to 医院 (低风险)	相对风险 : 0.24 (CI 95% 0.05 - 1.19) 基于来自的数据 1461 名与会者 在 2 项研究中	3 per 1000 差异 : 每个少 2 个 1000 (CI 95% 少 3 - 多 1)	1 per 1000	High ²	Baloxavir 很少或 没有影响 入场 医院。
Admission to 医院 (高风险)	相对风险 : 0.24 (CI 95% 0.05 - 1.19) 基于来自的数据 1461 名与会者 在 2 项研究中	21 per 1000 差异 : 每减少 16 个 1000 (CI 95% 20 以下 - 4 以上)	5 per 1000	Low 由于非常严重 不精确 ³	Baloxavir 可能会减少 的风险 入场 医院。
出现 电阻 (%)	: 9.97 (CI 95% 0.02 - 31.79) 基于来自的数据 717 参与者 3 研究	0 per 1000 差异 : 100 以上 1000 (CI 95% 0 以上 - 318 以上)	100 per 1000	Low 由于严重 不一致, 严重 不精确 ⁴	Baloxavir 可能会增加 出现的 阻力。
不利 事件 与 治疗	相对风险 : 0.74 (CI 95% 0.57 - 0.95) 基于来自的数据 2776 名与会者 在 3 项研究中	122 per 1000 差异 : 每个减少 32 1000 (CI 95% 少 52 - 少 6)	90 per 1000	High ⁵	Baloxavir 不 增加不利 与相关的事件 治疗。
严重 adverse 事件	风险差异 (CI 95% 不 可计算)	差异 : 每增加 1 个 1000 (CI 95% 少 4 - 多 5)		Moderate 由于严重 不精确 ⁶	Baloxavir 可能有 对 严重不良 事件。

基于来自的数据 2776 名与会者 在 3 项研究中					
Time to 缓解 of 症状	测量:	4.92	3.90	Moderate	Baloxavir 可能 将时间减少到 缓解 症状。
	规模 : - 越低越好	Mean	Mean	由于严重 不精确	
	基于来自的数据 1855 名参与者 在 3 项研究中	差异 : MD 1.02 更低 (CI 95% 低 1.41 - 低 0.63)		7	

1. 不精确性 : 无重大问题。置信区间宽 ;
2. 不精确性 : 无重大问题。由于最优信息量不足 ;
3. 不精确性 : 非常严重。
4. 不一致 : 严重。统计异质性的程度较高 ; 不精确性 : 严重。
5. 不精确性 : 无重大问题。置信区间宽 ;
6. 不精确性 : 严重。置信区间宽 ;
7. 不精确性 : 严重。置信区间宽。

Baloxavir(疾病进展风险低的患者)

有条件的建议

在疑似或确诊为轻度流感病毒感染且进展为严重流感风险较低的患者中，我们 **建议不要服用巴洛沙韦** (有条件推荐，低 - 中等质量证据)。

7.1. 1.5 决定的证据

好处和危害

净收益小，或差异小

在备选方案之间

在非严重流感病毒感染且进展为严重流感风险较低的患者中，巴洛沙韦治疗可能减少症状缓解所需的时间，但对住院或因严重流感导致的死亡几乎没有影响，因为严重流感的绝对风险非常低。巴洛沙韦不会增加与治疗相关的不良事件，并且对严重不良事件几乎没有影响。

在非严重流感病毒感染且症状出现后不超过2天的临床试验中，baloxavir被给予参与者，与安慰剂相比，baloxavir对非严重流感病毒感染患者（且病情进展至严重流感的风险较低）在症状出现后超过2天时给予治疗的益处尚不清楚。

证据的确定性

Moderate

baloxavir治疗非严重流感病毒感染且有低风险进展为严重流感的患者的相关证据总结，基于三项随机对照试验（RCTs）。

证据的确定性被评定为高，适用于住院和死亡率以及与治疗相关的不良事件。证据的确定性被评定为中等，适用于症状缓解时间以及与治疗相关的严重不良事件。证据的确定性被评定为低，适用于巴洛沙韦耐药性的出现。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*)，GDG推断，大多数了解情况且非严重流感病毒感染且无进展为严重流感高风险的患者会选择不使用巴洛沙韦。

资源和其他考虑因素

推荐的替代方案没有重要问题

可接受性和可行性

baloxavir 治疗非严重流感病毒感染为单次口服剂量，这在依从性方面具有优势。

巴洛沙韦不太可能为所有愿意接受该治疗的个体所使用。这进一步强调，在许多或可能大多数情况下，巴洛沙韦的使用应限于住院风险较高的患者。

由于成本和供应问题，在低收入和中低收入国家 (LMICs) 可能面临严峻的准入障碍。社会经济地位较低的人群通常难以获得服务，包括诊断测试和治疗，因此也难以获得相应的干预措施。如果这些环境中的优势患者能够获得该干预措施，这可能会加剧健康不平等。

7.1. 1.6 理由

作为基线风险，死亡的风险仅为每千人2例，而我们认定的最小重要差异为每千人3例，即使巴洛昔韦预防了所有死亡案例，其效果也不被视为重要。因此，我们对死亡率几乎没有或根本没有影响具有高度确定性。同样的情况也适用于低并发症风险的非重症患者住院率。

正如高风险患者的情况一样，在低风险患者中，巴洛昔韦很可能显著减少症状持续时间、具有较低的不良反应概率，并且由于单剂量给药而具备实际优势。然而，与高风险患者相比，在低风险患者中，我们有高度确定性的证据表明巴洛昔韦不会降低住院率。正是这种差异促使GDG建议在高风险患者中支持使用巴洛昔韦而在低风险患者中反对使用。

7.1. 1.7 Summary

关于巴洛沙韦与安慰剂或标准护理之间的证据是由三项随机对照试验 (RCTs) 提供的, 这些试验共纳入了2776名非严重疾病患者 (这些研究提供了对任何感兴趣结果的直接比较)。其中两项研究纳入了无合并症的患者, 一项研究纳入了39%有哮喘、慢性肺病和心血管疾病等合并症的患者。未包括12岁以下的儿童或孕妇患者。本研究中使用的巴洛沙韦的各项研究特征、偏倚风险评级以及按结果计算的效果估计均已发表。 [17].

对于非严重流感患者, GRADE摘要表展示了baloxavir与标准护理相比, 在感兴趣的结果上相对和绝对效果的比较, 并附有基于网络meta分析 (NMA) 的确定性评级。

亚组分析

GDG 要求进行四个预先指定的亚组分析 :

- 流感类型 : 季节性流感病毒、人畜共患流感病毒、大流行流感病毒 • 确诊感染 vs. 疑似感染 • 年龄 : 小于2岁的儿童、儿童 vs. 成人和青少年 vs. 老年人 (≥65岁) • 高风险可能出现不良结局的患者 vs. 低风险患者

审查团队对不同年龄组 (12至17岁 vs. 18至65岁 vs. 小于75岁 vs. 75岁以上) 在接受baloxavir治疗与安慰剂治疗后的以下结果进行了以内试验证据为基础的子组分析 : 死亡率、住院、不良事件和严重不良事件。内试验证据的子组分析未发现任何子组效应。

足够的证据不足以进行其他预指定的亚组分析。研究中未纳入患有动物源性流感的患者。接种疫苗的个体比例范围从21.62%到30.5%不等。所有研究均纳入了多种类型的流感病毒, 如H1N1、H3N2和B型。

表7.3 巴洛沙韦与标准护理在疑似或确诊为轻度流感病毒感染且无进展为重度流感风险的患者中疗效总结

结果 时间框架	研究结果和 测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		Standard care/ 安慰剂	巴洛沙韦		
死亡率 (低风险)	相对风险 : 0.83 (CI 95% 0.14 - 4.82) 基于来自的数据 2144 名参与者 2 研究	0.2 per 1000 差异 : 每减少 0.03 1000 (CI 95% 减少 0.17 - 增加 0.76)	0.17 per 1000	High	Baloxavir 很少或 没有影响 死亡率。
死亡率 (高风险)	相对风险 : 0.83 (CI 95% 0.14 - 4.82) 基于来自的数据 2144 名参与者 2 研究	2.0 per 1000 差异 : 每减少 0.34 1000 (CI 95% 减少 1.72 - 增加 7.64)	1.66 per 1000	High ¹	Baloxavir 很少或 没有影响 死亡率。
Admission 去医院 (低风险)	相对风险 : 0.24 (CI 95% 0.05 - 1.19) 基于来自的数据 1461 名参与者 2 研究	3 per 1000 差异 : 每个少 2 个 1000 (CI 95% 少 3 - 多 1)	1 per 1000	High ²	Baloxavir 很少或 没有影响 入场 医院。
Admission 去医院 (高风险)	相对风险 : 0.24 (CI 95% 0.05 - 1.19) 基于来自的数据 1461 名参与者 2 研究	21 per 1000 差异 : 每减少 16 个 1000 (CI 95% 20 以下 - 4 以上)	5 per 1000	Low 由于非常 严重 不精确 ³	Baloxavir 可能会减少 的风险 入场 医院。
Emergence of 电阻 (%)	: 9.97 (CI 95% 0.02 - 31.79) 基于来自的数据 717 参与者 3 研究	0 per 1000 差异 : 100 以上 1000 (CI 95% 0 以上 - 318 以上)	100 per 1000	Low 由于严重 不一致, 严重 不精确 ⁴	Baloxavir 可能会增加 出现的 阻力。
不利 事件 与 治疗	相对风险 : 0.74 (CI 95% 0.57 - 0.95) 基于来自的数据 2776 名参与者 3 研究	122 per 1000 差异 : 每个减少 32 1000 (CI 95% 少 52 - 少 6)	90 per 1000	High ⁵	Baloxavir 不 增加不利 与相关的事件 治疗。
严重 adverse 事件	风险差异 (CI 95% 不可计算) 基于来自的数据 2776 名参与者 3 研究	差异 : 每增加 1 个 1000 (CI 95% 少 4 - 多 5)		Moderate 由于严重 不精确 ⁶	Baloxavir 可能有 对 严重不良 事件。

非严重症状流感患者的建议(疑似或确诊)

时间到 症状	测量:	4.92	3.90	Moderate 由于严重 不精确	7	Baloxavir 可能 将时间减少到 缓解 症状。
	规模 : - 越低越好	Mean	Mean			
	基于来自的数据					
	1855 名参与者 3 研究	差异 : MD 1.02 更低 (CI 95% 低 1.41 - 低 0.63)				

1. 不精确性 : 无严重问题。置信区间较宽 ;
2. 不精确性 : 无严重问题。由于最优信息量未满足 ;
3. 不精确性 : 非常严重 ;
4. 不一致性 : 严重。统计异质性的程度较高 ; 不精确性 : 严重 ;
5. 不精确性 : 无严重问题。置信区间较宽 ;
6. 不精确性 : 严重。置信区间较宽 ;
7. 不精确性 : 严重。置信区间较宽 ;

7.1. 2 Favipiravir

强烈推荐反对

在怀疑或确认非严重流感病毒感染的患者中，我们
建议不要服用法比拉韦（强烈推荐，中等质量证据）。

7.1. 2.1 决定的证据

好处和危害

净收益小，或差异小

在备选方案之间

在非严重流感病毒感染患者中，法维拉韦治疗可能对症状缓解时间几乎没有或没有影响，并且对死亡率几乎没有或没有影响。法维拉韦治疗是否能减少高风险严重流感患者的住院率尚不确定。法维拉韦治疗对低风险进展为严重流感患者的住院率几乎没有或没有影响。法维拉韦治疗可能对严重不良事件几乎没有或没有影响，并且可能不会增加重要不良事件。尚未获得有关耐药性出现的数据。

在临床试验中，Favipiravir 在非严重流感病毒感染参与者出现症状后的2天内被给予。

证据的确定性

Moderate

证据的确定性被评定为死亡率方面的高确定性。对于低风险进展为严重流感患者的住院治疗，证据的确定性也被评定为高确定性；而对于高风险进展为严重流感患者的住院治疗，证据的确定性则被评定为非常低。关于症状缓解时间，证据的确定性为中等；关于不良事件，证据的确定性较低；关于严重不良事件，证据的确定性也为中等。没有数据可用于评估耐药性的出现或严重不良事件。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*)，GDG推断，几乎所有了解情况的非严重流感病毒感染患者都会选择不使用法维拉韦。

资源和其他考虑因素

重要问题或潜在问题

未调查

可接受性和可行性

Favipiravir 是一种需要负荷剂量的口服药物。

7.1. 2.2 理由

GDG推断，使用法维拉韦治疗轻中度流感病毒感染的阈值标准是症状缓解时间缩短至少1天。法维拉韦治疗对症状缓解时间的影响估计为减少0.46天，95%置信区间下限为减少0.03天，上限为减少0.96天，证据的确定性被判断为中等水平。法维拉韦治疗对住院或死亡率没有影响。

GDG注意到有关法维拉韦治疗轻度流感病毒感染可能对严重不良事件几乎没有或没有影响的中等质量证据，以及有关法维拉韦可能不会增加重要不良事件的低质量证据。没有数据表明会出现抗药性。

如果GDG推断的患者价值和偏好是准确的，那么几乎所有充分知情的患者都不会选择 Favipiravir 治疗。由于证据显示 Favipiravir 对症状缓解时间可能几乎没有或没有效果的中等确定性证据、对低风险患者住院可能性几乎没有或没有效果的高确定性证据，以及对 Favipiravir 减少高风险患者住院可能性的极低确定性证据，因此强烈建议不使用 Favipiravir 治疗。由此看来，没有证据支持其有益性，反而有相当多的证据表明其几乎没有或没有益处。

7.1. 2.3 Summary

有关法维拉韦与安慰剂或标准护理比较的证据来自于三项随机对照试验（RCTs），这些试验共纳入了2517名非重症患者（各研究提供了任何感兴趣的结局的直接对比）。其中两项研究纳入了无合并症的患者；一项研究未报告合并症详情。所有研究均纳入了18岁及以上的成人，并且没有研究纳入孕妇。这些研究未纳入患有动物源性流感的患者。研究特征、偏倚风险

这里使用的 favipiravir 的偏倚评级和结果效应估计已经发表 [17] .

对于非严重流感患者，GRADE汇总结果表展示了 favipiravir 相较于安慰剂或标准护理在关键结局上的相对效果和绝对效果，并提供了基于网络元分析 (NMA) 的置信度评级。

亚组分析

GDG 要求进行四个预先指定的亚组分析：

- 流感类型：季节性流感病毒、人畜共患流感病毒、大流行流感病毒 • 确诊感染 vs. 疑似感染 • 年龄：小于2岁儿童、儿童 vs. 成人和青少年 vs. 老年人 (≥ 65 岁) • 高风险出现不良结果的患者 vs. 低风险患者

审查团队对不同年龄组 (18至49岁 vs 50岁及以上) 进行了 Favipiravir 与安慰剂或标准护理之间的试验内亚组分析，以评估症状缓解时间。试验内的亚组分析未发现任何亚组效应。

没有足够的数据来告知其他预先指定的亚组分析。

表7.4 法维拉韦与标准护理在疑似或确诊轻度流感病毒感染患者中的研究发现总结

结果 时间框架	研究结果和 测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		Standard care/ 安慰剂	Favipiravir		
死亡率 (低风险)	相对风险 : 0.57 (CI 95% 0.04 - 9.15) 基于来自的数据 1999 年与会者 2 研究	0.2 per 1000 差异 : 每减少 0.09 1000 (CI 95% 减少 0.19 - 增加 1.63)	0.11 per 1000	High 1	Favipiravir 很少或 没有影响 死亡率。
死亡率 (高风险)	相对风险 : 0.57 (CI 95% 0.04 - 9.15) 基于来自的数据 1999 年与会者 2 研究	2.0 per 1000 差异 : 每减少 0.86 1000 (CI 95% 减少 1.92 - 增加 16.3)	1.14 per 1000	High 2	Favipiravir 几乎没有 或对 死亡率。
Admission 去医院 (低风险)	相对风险 : 0.57 (CI 95% 0.04 - 9.15) 基于来自的数据 1999 年与会者 2 研究	3 per 1000 差异 : 每个少 1 个 1000 (CI 95% 3 以下 - 24 以上)	2 per 1000	High 3	Favipiravir 几乎没有 或对 入场 医院。
Admission 去医院 (高风险)	相对风险 : 0.57 (CI 95% 0.04 - 9.15) 基于来自的数据 1999 年与会者 2 研究	21 per 1000 差异 : 每个减少 9 个 1000 (CI 95% 20 以下 - 171 以上)	12 per 1000	非常低 由于严重 偏见的风险 , 非常严重 不精确 4	是否 favipiravir 减少准入 到医院很 不确定。
Emergence of 电阻	无 RCT 数据 (CI 95% 不可计算)				是否 favipiravir 增加 出现的 阻力非常大 不确定。
不利 事件 与 治疗	相对风险 : 0.89 (CI 95% 0.66 - 1.2) 基于来自的数据 1999 年与会者 2 研究	122 per 1000 差异 : 每减少 13 个 1000 (CI 95% 少 41 - 多 24)	109 per 1000	Low 由于严重 偏见的风险 , 严重 不精确。 5	Favipiravir 可能不会 增加重要 不良事件 与 治疗。
严重 adverse 事件	风险差异 (CI 95% 不可计算) 基于来自的数据 2517 名参与者 3 研究	差异 : 每个少 2 个 1000 (CI 95% 7 以下 - 4 以上)		Moderate 由于严重 偏见风险 6	Favipiravir 可能 有很少或没有 严重影响 不良事件。
Time to 缓解	测量: 规模 : - 越低越好	4.92 Mean	4.46 Mean	Moderate	Favipiravir 可能 影响很小或没有

of 症状	基于来自的数据 1317 名与会者 2 研究	差异：MD 降低 0.46 (CI 95% 低 0.96 - 高 0.03)	由于严重 偏见风险 ⁷	按时到 缓解 症状。
----------	------------------------------	--	---------------------------	------------------

1. 偏倚风险：严重。随机化过程中的分配掩蔽不充分，可能导致选择偏倚；不精确性：无严重问题。由于样本量最优估计不足；
2. 偏倚风险：严重。随机化过程中的分配掩蔽不充分，可能导致选择偏倚；不精确性：严重。置信区间较宽；
3. 偏倚风险：严重。随机化过程中的分配掩蔽不充分，可能导致选择偏倚；不精确性：严重；
4. 偏倚风险：严重。随机化过程中的分配掩蔽不充分，可能导致选择偏倚；不精确性：非常严重；
5. 偏倚风险：严重。结局评估者未盲或缺乏盲法，可能导致检测偏倚；不一致性：无严重问题。高异质性；不精确性：严重。置信区间较宽；
6. 偏倚风险：严重。结局评估者未盲或缺乏盲法，可能导致检测偏倚；不精确性：严重。置信区间较宽；
7. 偏倚风险：严重。结局评估者未盲或缺乏盲法，可能导致检测偏倚；

7.1.3 兰米韦

有条件的建议

在怀疑或确认非严重流感病毒感染的患者中，我们
建议不要服用兰那米韦（有条件推荐，低质量证据）。

7.1.3.1 决定的证据

好处和危害

净收益小，或差异小

在备选方案之间

在非严重流感病毒感染患者中，兰尼氨韦治疗可能对症状缓解时间没有重要影响，并且对住院或因流感导致的死亡率几乎没有或没有影响，因为严重流感的绝对风险较低。兰尼氨韦治疗可能对严重不良事件几乎没有或没有影响，并且可能对症状缓解时间没有重要影响。兰尼氨韦是否增加耐药性或不良事件的发生尚存在很大的不确定性。

在流感病毒非严重感染症状出现后的2天内，将laninamivir给予临床试验参与者，而对照组接受安慰剂。

证据的确定性

Moderate

仅识别到一个随机对照试验，涉及639名参与者。证据的确定性被评定为在低风险患者入院和死亡方面的高确定性，而在高风险患者入院和症状缓解时间方面的确定性较低。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

应用商定的价值观和偏好（请参阅 *Section 11.2*），GDG推断，几乎所有了解情况的非严重流感病毒感染患者都不会选择使用兰尼钠韦。

资源和其他考虑因素

重要问题或潜在问题

未调查

可接受性和可行性

兰尼铵病毒是一种吸入粉末制剂，必须与特定的吸入器设备配合使用作为单剂量治疗。幼儿和老年人可能无法正确将兰尼铵病毒吸入呼吸道。患有慢性肺部疾病患者应避免使用兰尼铵病毒，因为这会增加支气管痉挛的风险。这些使用注意事项及其全球供应有限性也导致了GDG对兰尼铵病毒的有条件推荐反对。

7.1. 3.2 理由

我们对药物在所有患者中对死亡率无影响有高度确定性的证据，并且在低风险患者中也有高度确定性的证据，但在高风险患者中则为较低确定性。GDG推断，对于非严重流感病毒感染的兰尼铵治疗使用阈值将是症状缓解时间缩短1天。兰尼铵治疗对症状缓解时间的影响估计为降低0.57天，95%置信区间下限为降低0.14天，上限为降低1.01天，但证据被判断为低确定性。

GDG 强调，对于轻度流感病毒感染，兰那米韦治疗可能对严重不良事件几乎没有影响。目前关于兰那米韦治疗是否增加不良事件或抗药性出现的证据非常有限。

缺乏令人信服的益处证据，GDG推断，大多数充分知情的患者会拒绝接受该治疗。由于关于兰那米韦可能对缓解症状的时间没有重要影响的证据确定性较低，以及高风险患者住院影响的剩余不确定性，做出了有条件不推荐使用兰那米韦治疗的建议。

7.1. 3.3 Summary

关于兰尼氨韦与安慰剂或标准护理之间的证据由一项随机对照试验（RCT）提供，该试验纳入了639名非严重疾病患者（研究提供了任何感兴趣结果的直接比较）。该研究纳入了年龄在18岁至64岁的患者，并未报告合并症、孕妇的比例、流感病毒类型或接种疫苗的患者比例。本研究中使用的兰尼氨韦的相关特征、偏倚风险评级及按结局的效果估计已发表。 [17] .

对于非严重流感患者，GRADE汇总结果表展示了与安慰剂或标准护理相比，兰尼氨韦在所关注的结局上相对和绝对效果的比较，并附有基于网络元分析（NMA）的信息确定性评级。

亚组分析

GDG 要求进行四个预先指定的亚组分析：

- 流感类型：季节性流感病毒、人畜共患流感病毒、大流行流感病毒 • 确诊感染 vs. 疑似感染 • 年龄：小于2岁的儿童、儿童 vs. 成人和青少年 vs. 老年人 (≥65岁) • 高风险不良结局患者 vs. 低风险患者

没有足够的数据来告知预先指定的亚组分析。

表7.5 奈普美韦与标准护理在疑似或确诊轻度流感病毒感染患者中的研究发现总结

结果 时间框架	研究结果和 测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		Standard care/ 安慰剂	拉尼娜米韦		
死亡率 (低风险)	相对风险 : 0.5 (CI 95% 0.01 - 24.96) 基于来自的数据 639 名参与者 1 研究	0.2 per 1000 差异 : 每减少 0.1 1000 (CI 95% 减少 0.2 - 增加 4.79)	0.1 per 1000	High 1	Laninamivir 几乎没有 或对 死亡率。
死亡率 (高风险)	相对风险 : 0.5 (CI 95% 0.01 - 24.96) 基于来自的数据 639 名参与者 1 研究	2.0 per 1000 差异 : 每个少 1.0 1000 (CI 95% 减少 1.98 - 增加 47.92)	1.0 per 1000	High 2	Laninamivir 几乎没有 或对 死亡率。
Admission 去医院 (低风险)	相对风险 : 1.1 (CI 95% 0.02 - 55.19) 跟进间接 证据	3 per 1000 差异: 每次少 0 1000 (CI 95% 3 以下 - 163 以上)	3 per 1000	High 3	Laninamivir 几乎没有 或对 入场 医院。
Admission 去医院 (高风险)	相对风险 : 1.1 (CI 95% 0.02 - 55.19) 跟进间接 证据	21 per 1000 差异 : 每个 2 个以上 1000 (CI 95% 少 21 - 多 979)	23 per 1000	Low 由于严重 偏见的风险 , 严重 不精确 4	Laninamivir 可能有 对 入场 医院。
Emergence of 电阻	无 RCT 数据 (CI 95% 不可计算)				是否兰那米韦 增加 出现的 阻力非常大 不确定。
不利 事件 与 治疗	无 RCT 数据 (CI 95% 不可计算) 5				是否兰那米韦 增加不利 与相关的事件 治疗非常 不确定。
严重 adverse 事件	风险差异 (CI 95% 不可计算) 基于来自的数据 634 名参与者 1 研究	差异 : 每个少 4 个 1000 (CI 95% 少 11 - 多 3)		Moderate 由于严重 偏见的风险 ⁶	Laninamivir 可能 有很少或没有 严重影响 不良事件。
Time to 缓解	测量: 规模 : - 越低越好	4.92 Mean	4.35 Mean	Low	Laninamivir 可能有 没有重要影响

of 症状	基于来自的数据 231 名参与者 1 研究	差异：MD 降低 0.57 (CI 95% 降低 1.01 - 0.14 降低)	由于严重 偏见的风险， 严重 不精确 7	按时到 缓解 症状。
----------	-----------------------------	--	-------------------------------	------------------

1. 偏倚风险：严重。随机化过程中缺乏适当的隐藏分配，可能导致选择偏倚；不精确性：无严重问题。置信区间较宽；
2. 偏倚风险：严重。随机化过程中缺乏适当的隐藏分配，可能导致选择偏倚；不精确性：无严重问题。置信区间较宽；
3. 偏倚风险：严重。随机化过程中缺乏适当的隐藏分配，可能导致选择偏倚；不精确性：非常严重。置信区间较宽；
4. 偏倚风险：严重。随机化过程中缺乏适当的隐藏分配，可能导致选择偏倚；不精确性：严重。置信区间较宽；
5. 未定义
6. 偏倚风险：严重。结果评估者缺乏盲法或未进行盲法处理，可能导致检测偏倚；不精确性：无严重问题。置信区间较宽；
7. 偏倚风险：严重。结果评估者缺乏盲法或未进行盲法处理，可能导致检测偏倚；不精确性：严重。置信区间较宽；

7.1.4 奥司他韦

强烈推荐反对

在怀疑或确认非严重季节性流感病毒感染的患者中，我们 **建议不要服用奥司他韦**（强烈推荐，中等质量证据）。

7.1.4.1 决定的证据

好处和危害

净收益小，或差异小

在备选方案之间

在非严重流感病毒感染患者中，奥司他韦治疗可能对症状缓解时间无重要影响，并且对高风险或低风险患者住院或死亡率的影响甚微，因为严重流感的绝对风险较低。奥司他韦治疗可能增加不良事件，但对与治疗相关的严重不良事件几乎没有影响。关于奥司他韦是否增加耐药性出现的可能性，情况非常不确定。

在非严重流感病毒感染症状出现后的36至48小时内，临床试验中奥司他韦被给予参与者，与安慰剂进行比较。

证据的确定性

Moderate

证据的确证性被评估为在住院和死亡方面的高确证性，在症状缓解时间、不良事件及治疗相关的严重不良事件方面的中等确证性，在抗药性出现方面的极低确证性。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*)，GDG推断，几乎所有了解情况的非严重流感病毒感染患者都不会选择使用奥司他韦。

资源和其他考虑因素

推荐的替代方案没有重要问题

可接受性和可行性

此前，世卫组织曾对非严重流感病毒感染但有重症风险的患者推荐使用奥司他韦。^[16]在本指南中，建议根据累积的证据进行了更新。由于奥司他韦广泛可用且价格合理，改变临床实践可能会面临挑战。在医疗界和政策制定者内部正确传播这些更新后的建议信息将是确保未来正确使用奥司他韦的关键（参见严重疾病和预防的建议）。世卫组织将据此新信息通知基本药物清单，并更新其作为该清单上辅助药物的适应症。

7.1. 4.2 理由

GDG推断，使用奥司他韦治疗非严重流感病毒感染的阈值为症状缓解时间缩短1天。整个置信区间低于最小重要差异（MID）的一天，这使我们高度确定奥司他韦对症状持续时间没有显著影响。我们还确定奥司他韦对高风险和低风险患者死亡率或住院率无影响。

我们有中等质量的证据表明，奥司他韦治疗非严重流感病毒感染可能增加不良事件。因此，鉴于高水平的确证无重要益处以及中等水平的确证不良反应，反对使用奥司他韦的建议是明确的。

7.1. 4.3 Summary

有关奥司他韦与安慰剂或标准护理比较的证据来自22项随机对照试验（RCTs），这些试验共纳入了14718名非严重疾病患者（各研究提供了对所有感兴趣结局的直接比较）。大多数研究纳入的患有合并症的患者比例低于20%，或未报告合并症的详细情况。有3项研究包括了几乎所有患有如哮喘等合并症的患者。本研究中使用的奥司他韦的特征、偏倚风险评估以及按结局的效果估计均已发表。^[17]

对于非严重流感患者，GRADE汇总结果表展示了奥司他韦与安慰剂或标准护理相比，在感兴趣的结果上相对和绝对效果的比较，并附有基于网络Meta分析（NMA）的确定性评级。

亚组分析

GDG 要求进行四个预先指定的亚组分析：

- 流感类型：季节性流感病毒、人畜共患流感病毒、大流行流感病毒
- 确诊感染与疑似感染
- 年龄：小于2岁的儿童、儿童 vs. 成人和青少年 vs. 老年人（≥ 65岁）
- 高风险不良预后患者 vs. 低风险患者

审查团队对不同年龄段（1至17岁 vs. 18岁及以上 vs. 小于75岁 vs. 75岁及以上）的奥司他韦与安慰剂或标准护理治疗严重不良事件进行了组内试验亚组分析。组内试验亚组分析未发现任何亚组效应。

充足的数据不足以支持对其他预设亚组进行分析。研究中未纳入患有动物源性流感的患者。接种疫苗的人口比例从0%到65.38%不等。所有研究均纳入了混合类型的流感病毒，如H1N1、H3N2和型B流感，仅有一项研究纳入了感染H1N1的患者。

表7.6 奥司他韦与标准护理在疑似或确诊轻度流感病毒感染患者中的研究发现总结

结果 时间框架	研究结果和 测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		Standard care/ 安慰剂	奥司他韦		
死亡率 (低风险)	相对风险 : 0.84 (CI 95% 0.34 - 2.07) 基于来自的数据 12008 与会者 17 项研究	0.2 per 1000	0.17 per 1000	High	奥司他韦很少或 没有影响 死亡率。
		差异 : 每减少 0.03 1000 (CI 95% 减少 0.13 - 增加 0.21)			
死亡率 (高风险)	相对风险 : 0.84 (CI 95% 0.34 - 2.07) 基于来自的数据 12008 与会者 17 项研究	2.0 per 1000	1.68 per 1000	High	奥司他韦很少或 没有影响 死亡率。
		差异 : 每减少 0.32 1000 (CI 95% 减少 1.32 - 增加 2.14)			
Admission 去医院 (低风险)	相对风险 : 0.8 (CI 95% 0.54 - 1.18) 基于来自的数据 12589 参与者 20 研究	3 per 1000	2 per 1000	High	奥司他韦很少或 没有影响 入场 医院。
		差异 : 每个少 1 个 1000 (CI 95% 少 1 - 多 1)			
Admission 去医院 (高风险)	相对风险 : 0.8 (CI 95% 0.54 - 1.18) 基于来自的数据 12589 参与者 20 研究	21 per 1000	17 per 1000	High	奥司他韦很少或 没有影响 入场 医院。
		差异 : 每个少 4 个 1000 (CI 95% 少 10 - 多 4)			
Emergence of 电阻 (%)	: 0.42 (CI 95% 0.0 - 3.06) 基于来自的数据 579 名参与者 7 研究	0 per 1000	4 per 1000	非常低 由于严重 偏见的风险 , 严重 不一致, 严重 不精确。 ¹	是否奥司他韦 增加 出现的 阻力非常大 不确定。
不利 事件 与 治疗	相对风险 : 1.23 (CI 95% 1.1 - 1.39) 基于来自的数据 6782 名参与者 12 项研究	122 per 1000	150 per 1000	Moderate 由于严重 偏见风险 ²	奥司他韦可能 增加不利 与相关的事件 治疗。
		差异 : 每个 28 个以上 1000 (CI 95% 多 12 - 多 48)			
严重 adverse 事件	风险差异 : 0.0 (CI 95% -0.03 - 0.02) 基于来自的数据 14718 参与者 22 项研究	差异: 每次少 0 1000 (CI 95% 3 以下 - 2 以上)		Moderate 由于严重 偏见风险 ³	奥司他韦可能 影响很小或没有 关于严重不利 事件。

Time to 缓解 of 症状	测量:	4.92	4.17	Moderate 由于严重 偏见风险 ⁴	奥司他韦可能 没有重要的 对时间的影 响缓解 症状。
	规模：- 越低越好 基于来自的数据 9078 参与者 22 项研究	Mean	Mean		
		差异：MD 0.75 更低 (CI 95% 低 0.93 - 低 0.57)			

1. 选择偏倚风险：严重。随机化过程中存在不适当的分配隐藏，可能导致选择偏倚；不一致性：严重。高度异质性；不精确：严重。宽广的置信区间。

2. 选择偏倚风险：严重。评估结果的人员未进行盲法评估，可能导致检测偏倚；不一致性风险：不高。高异质性；不精确性风险：不高。由于最优信息量未达到。

3. 偏倚风险：严重。对结果评估者的盲法不足 / 缺乏，导致潜在的检测偏倚；

4. 偏倚风险：严重。对结果评估者不充分 / 缺乏盲法，导致潜在的检测偏倚；

7.1. 5 帕拉米韦

有条件的建议

在怀疑或确认非严重流感病毒感染的患者中，我们
建议不要服用帕拉米韦 (有条件推荐，低质量证据)。

7.1. 5.1 决定证据

好处和危害

净收益小，或差异小

在备选方案之间

在非严重流感病毒感染患者中，帕拉米韦治疗可能对症状缓解时间没有重要影响，由于严重流感的绝对风险较低，因此对死亡率的影响也很小或几乎没有。关于帕拉米韦是否减少住院率存在很大不确定性。帕拉米韦可能不会显著缩短症状缓解时间，也可能不会增加不良事件或严重不良事件的发生率。关于帕拉米韦是否增加耐药性或不良事件的发生率也存在很大不确定性。

在临床试验中，帕拉米韦在非严重流感病毒感染患者出现症状后的2天内被给予参与者。

证据的确定性

High

我们对死亡率的影响有高度的确定性。证据的确定性较低，涉及症状缓解时间、不良事件和严重不良事件。没有数据可供评估住院情况。证据的确定性非常低，涉及抗药性的出现。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*)，GDG推断，大多数了解情况的非严重流感病毒感染患者会选择不使用帕拉米韦。

资源和其他考虑因素

重要问题或未调查的潜在问题

可接受性和可行性

帕拉米韦通过静脉给药，因此需要具备静脉输液条件的医疗环境，这可能不适合许多患者。全球范围内帕拉米韦的可获得性有限。

7.1. 5.2 理由

我们有高度确定性的证据表明该药物对死亡率没有影响，并且没有关于住院情况的试验数据。GDG推断，使用帕拉米韦治疗非严重流感病毒感染的阈值标准为症状缓解时间减少1天。帕拉米韦治疗对症状缓解时间的影响估计为减少0.95天，95%置信区间下限为减少0.62天，上限为减少1.28天，证据等级为低确定性。

缺乏确凿的益处证据，GDG判断大多数充分知情的患者会拒绝使用该药物。由于证据的确定性较低且表明帕拉米韦可能对症状缓解时间无重要影响，并且缺乏关于帕拉米韦是否会影响住院率的证据，因此做出了有条件不推荐使用帕拉米韦治疗的建议。

7.1. 5.3 Summary

有关帕拉尼韦与安慰剂或标准护理相比的证据来自于五项随机对照试验（RCTs），共纳入了1199名非严重疾病患者（这些研究提供了对任何感兴趣的结果的直接比较）。其中三项研究纳入了无合并症的患者；两项研究未报告合并症的详细情况。所有纳入的研究均未纳入15岁以下的儿童或孕妇。所有研究均通过静脉注射给予帕拉尼韦。所有研究均未纳入人畜共患流感患者。所有研究均纳入了混合类型的流感病毒株或未提供疫苗状态信息。

三项研究纳入了未接种流感疫苗的患者；两项研究未报告疫苗接种的详细情况。此处使用的帕拉米韦的研究特征、偏倚风险评估评级以及按结果的效果估计均已发表。^[17]

对于非严重流感患者，GRADE汇总结果表展示了帕拉米韦与安慰剂或标准治疗相比，在感兴趣的结果上所观察到的相对效果和绝对效果，并附有基于网络meta分析（NMA）的确定性评级。

亚组分析

GDG 要求进行四个预先指定的亚组分析：

- 流感类型：季节性流感病毒、人畜共患流感病毒、大流行流感病毒
- 确诊感染与疑似感染
- 年龄：小于2岁的儿童、儿童 vs. 成人和青少年 vs. 老年人（≥ 65岁）
- 高风险不良预后患者 vs. 低风险患者

没有足够的数据来告知预先指定的亚组分析。

表7.7 帕拉米韦与标准护理在疑似或确诊轻度流感病毒感染患者中的研究发现总结

结果 时间框架	研究结果和 测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		Standard care/ 安慰剂	帕拉米韦		
死亡率 (低风险)	相对风险 : 0.39 (CI 95% 0.04 - 4.04) 基于来自的数据 82 名参与者 1 研究	0.2 per 1000	0.08 per 1000	High 1	帕拉米韦有很少或 没有影响 死亡率。
		差异 : 每减少 0.12 1000 (CI 95% 减少 0.19 - 增加 0.61)			
死亡率 (高风险)	相对风险 : 0.39 (CI 95% 0.04 - 4.04) 基于来自的数据 82 名参与者 1 研究	2.0 per 1000	0.78 per 1000	High 2	帕拉米韦有很少或 没有影响 死亡率。
		差异 : 每减少 1.22 1000 (CI 95% 减少 1.92 - 增加 6.08)			
Admission 去医院	无 RCT 数据 (CI 95% 不可计算)				是否帕拉米韦 增加录取率 到医院很 不确定。
Emergence of 电阻 (%)	: 4.35 (CI 95% 0.07 - 12.66) 基于来自的数据 46 名与会者 1 研究	0 per 1000	44 per 1000	非常低 由于严重 偏见的风险 , 非常严重 不精确。 3	是否帕拉米韦 增加 出现的 阻力非常大 不确定。
		差异 : 每 44 个 1000 (CI 95% 1 以上 - 127 以上)			
不利 事件 与 治疗	相对风险 : 0.99 (CI 95% 0.74 - 1.32) 跟进间接 证据	122 per 1000	121 per 1000	Low 由于严重 偏见的风险 , 严重 不精确。 4	帕拉米韦可能不会 增加不利 与相关的事件 治疗。
		差异 : 每个少 1 个 1000 (CI 95% 减少 32 - 39 更多)			
严重 adverse 事件	风险差异 (CI 95% 不可计算) 基于来自的数据 1199 名参与者 5 研究	差异: 每次少 0 1000 (CI 95% 7 以下 - 6 以上)		Low 由于严重 偏见的风险 , 严重 不精确 5	帕拉米韦可能不会 增加严重 不良事件。
Time to 缓解 of 症状	测量: 规模 : - 越低越好 基于来自的数据 1046 名参与者 5 研究	4.92 Mean	3.97 Mean	Low 由于严重 偏见的风险 , 严重 不精确 6	帕拉米韦可能不会 有一个重要的 减少时间 缓解 症状。
		差异 : MD 0.95 更低 (CI 95% 低 1.28 - 低 0.62)			

1. 不精确性：无严重问题。由于最优信息量不足；
2. 不精确性：无严重问题。置信区间较宽；
3. 偏倚风险：严重。随机化过程中缺乏适当的分配隐藏，可能导致选择偏倚；不一致性：无严重问题。高异质性；不精确性：非常严重。置信区间较宽；
4. 偏倚风险：严重。结局评估者未适当盲法或缺失盲法，可能导致检测偏倚；不一致性：无严重问题。高异质性；不精确性：严重。置信区间较宽；
5. 偏倚风险：严重。结局评估者未适当盲法或缺失盲法，可能导致检测偏倚；不精确性：严重。置信区间较宽；
6. 偏倚风险：严重。结局评估者未适当盲法或缺失盲法，可能导致检测偏倚；不精确性：严重。置信区间较宽。

7.1.6 乌米芬诺韦

有条件的建议

在怀疑或确认非严重流感病毒感染的患者中，我们
建议不要服用 umifenovir (有条件推荐，低质量证据)。

7.1.6.1 决定的证据

好处和危害

净收益小，或差异小

在备选方案之间

在非严重流感病毒感染患者中，乌尼福韦治疗可能减少症状缓解时间，并对死亡率影响甚微或无影响。对于高风险严重流感患者，乌尼福韦治疗是否减少住院率尚不明确。对于低风险进展为严重流感的患者，乌尼福韦治疗对住院率影响甚微或无影响。乌尼福韦治疗是否增加不良事件、严重不良事件或耐药性的出现尚不明确。

在临床试验中，乌尼韦洛韦在非严重流感病毒感染症状出现后2日内被给予参与者。

证据的确定性

Moderate

证据的确定性被评定为死亡率方面的高确定性。对于低风险进展至严重流感的患者住院的证据确定性被评定为高，而对于高风险进展至严重流感的患者住院的证据确定性被评定为非常低。证据的确定性被评定为症状缓解时间方面的低确定性，以及严重不良事件方面的非常低确定性。没有数据可用于评估耐药性的出现或严重不良事件。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*)，GDG推断，大多数了解情况的非严重流感病毒感染患者会选择不使用umifenovir。

资源和其他考虑因素

推荐的替代方案没有重要问题

可接受性和可行性

乌米诺韦是一种口服药物。乌米诺韦尚未广泛可用。临床试验中使用的给药频率不同。

7.1. 6.2 理由

GDG推断，使用羟甲氟喹治疗轻度流感病毒感染的阈值标准将是症状缓解时间缩短1天。羟甲氟喹治疗对症状缓解时间的影响估计为缩短1.1天，95%置信区间下限为缩短0.63天，上限为缩短1.57天，证据被判断为低确定性。

GDG 强调，由于证据质量非常低，目前尚不能确定乌尼芬韦治疗轻度流感病毒感染是否会导致不良事件增加。没有关于不良事件或严重不良事件的数据。GDG 认为，鉴于现有证据表明乌尼芬韦减少死亡或住院的可能性极低，并且关于缩短病程的证据质量较低以及对不良事件影响的不确定性，大多数充分知情的患者不会选择使用乌尼芬韦治疗。由于乌尼芬韦可能缩短症状缓解时间的证据确定性较低且高风险人群住院需求影响的不确定性仍然存在，因此做出了有条件不推荐使用乌尼芬韦治疗的建议。

7.1. 6.3 Summary

关于利巴韦林 (umifenovir) 与安慰剂或标准治疗的证据来自于一项随机对照试验 (RCT)，该试验纳入了232名非严重病例患者 (研究提供了任何感兴趣结果的直接比较)。该研究报道了治疗相关的不良事件或症状缓解时间。没有关于死亡率、住院或其他感兴趣结果的数据；结果是由间接比较得出的。研究中未纳入患有动物源性流感的患者，且未报告流感病毒类型的感染情况。本研究使用的利巴韦林的各项特征、偏倚风险评级以及按结果划分的效果估计均已发表。 [17] .

对于非严重流感患者，GRADE摘要表格展示了乌米诺韦与安慰剂或标准护理相比，在感兴趣的结果上相对和绝对效果的比较，并提供了基于网络元分析（NMA）的确定性评级。

亚组分析

GDG 要求进行四个预先指定的亚组分析：

- 流感类型：季节性流感病毒、人畜共患流感病毒、大流行流感病毒 • 确诊感染 vs. 疑似感染 • 年龄：小于2岁的儿童、儿童 vs. 成人和青少年 vs. 老年人 (≥65岁) • 高风险可能出现不良预后的患者 vs. 低风险患者

没有足够的数据来告知预先指定的亚组分析。

表7.8 假疑似或确诊轻度流感病毒感染患者中umavir与标准治疗总结比较

结果 时间框架	研究结果和 测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		Standard care/ 安慰剂	乌米芬诺韦		
死亡率 (低风险)	相对风险：0.85 (CI 95% 0.02 - 47.31)	0.2 per 1000	0.17 per 1000	High 1	乌米芬诺韦很少或没有影响死亡率。
	跟进间接证据	差异：每减少 0.03 1000 (CI 95% 减少 0.2 - 增加 9.26)			
死亡率 (高风险)	相对风险：0.85 (CI 95% 0.02 - 47.31)	2.0 per 1000	1.7 per 1000	High 2	乌米芬诺韦很少或没有影响死亡率。
	跟进间接证据	差异：每减少 0.3 1000 (CI 95% 减少 1.96 - 增加 92.62)			
Admission 去医院 (低风险)	相对风险：0.27 (CI 95% 0.01 - 6.72)	3 per 1000	1 per 1000	High 3	乌米芬诺韦很少或没有影响入场医院。
	跟进间接证据	差异：每个少 2 个 1000 (CI 95% 3 以下 - 17 以上)			
Admission 去医院 (高风险)	相对风险：0.27 (CI 95% 0.01 - 6.72)	21 per 1000	6 per 1000	非常低 由于严重偏见的风险，非常严重不精确 4	是否 umifenovir 减少准入到医院很不确定。
	跟进间接证据	差异：每个减少 15 个 1000 (CI 95% 减少 21 - 增加 120)			
Emergence of 电阻	无 RCT 数据 (CI 95% 不可计算)				是否 umifenovir 增加出现的

					阻力非常大 不确定。
不利 事件 与 治疗	相对风险：0.57 (CI 95% 0.23 - 1.37) 基于来自的数据 232 名参与者 1 研究	122 per 1000	70 per 1000	非常低 由于严重 偏见的风险， 非常严重 不精确。 5	是否 umifenovir 增加不利 与相关的事件 治疗非常 不确定。
		差异：每减少 52 个 1000 (CI 95% 以下 94 - 45 以上)			
严重 adverse 事件	无 RCT 数据 (CI 95% 不可计算)				是否 umifenovir 增加严重 不良事件是 非常不确定。
Time to 缓解 of 症状	测量： 规模：- 越低越好 基于来自的数据 210 名参与者 1 研究	4.92 Mean	3.82 Mean	Low 由于严重 偏见的风险， 严重 不精确 6	乌米芬诺韦可能 减少时间 缓解 症状。
		差异：MD 1.10 更低 (CI 95% 降低 1.57 - 降低 0.63)			

1. 选择偏倚风险：严重。随机化过程中的分组分配未得到适当隐藏，可能导致选择偏倚；不精确性：无严重问题。置信区间较宽。

2. 偏倚风险：严重。随机化过程中缺乏适当的分组隐藏，可能导致选择偏倚；不精确性：非常严重。置信区间非常宽。

3. 选择偏倚的风险：严重。随机化过程中缺乏适当的分配隐藏，可能导致选择偏倚；不精确：严重。置信区间较宽；

风险偏倚风险：严重。随机化过程中的分组隐藏不充分，可能导致选择偏倚；不精确度：严重。置信区间非常宽泛。

5. 选择偏倚风险：严重。结局评估者缺乏盲法，可能导致检测偏倚；不一致性风险：无重大不一致性；不精确性风险：非常严重，置信区间极宽。

风险偏见风险：严重。结果评估者未进行盲法评估，可能导致检测偏见；不精确度：严重。置信区间较宽。

7.1. 7 扎那米韦

强烈推荐反对

在怀疑或确认非严重流感病毒感染的患者中，我们
建议不要服用扎那米韦（强烈推荐，中等质量证据）。

7.1. 7.1 决定的证据

好处和危害

建议的替代方案的实质净收益

在非严重流感病毒感染患者中，扎那米韦治疗可能对症状缓解时间无重要影响，并且对因严重流感导致的住院或死亡率的影响甚微，因为严重流感的绝对风险较低。扎那米韦可能对不良事件或严重不良事件无重要影响，也可能不会增加抗药性风险。

在临床试验中，扎那米韦在非严重流感病毒感染参与者出现症状后的2天内给予。

证据的确定性

Moderate

证据的确定性被评定为死亡率和住院率方面的高确定性。证据的确定性在症状缓解时间方面为中等，在不良事件、严重不良事件以及耐药性出现方面为低。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*)，GDG推断，几乎所有了解情况的非严重流感病毒感染患者都不会选择使用扎那米韦。

资源和其他考虑因素

推荐的替代方案没有重要问题

可接受性和可行性

扎那米韦是一种吸入用粉末制剂，必须与吸入器装置配合使用。幼儿和老年人可能无法正确吸入。

扎那米韦吸入呼吸道。患有慢性肺部疾病患者应避免使用吸入型扎那米韦，因为存在增加支气管痉挛的风险。扎那米韦在某些国家可能不可获得。

7.1. 7.2 理由

GDG推断，使用扎那米韦治疗轻度流感病毒感染的阈值将是症状缓解时间减少1天。扎那米韦治疗对症状缓解时间的影响估计为减少0.68天，95%置信区间下限为减少0.43天，上限为减少0.93天，证据被认为具有中等确定性。

在住院、严重疾病、死亡率和症状改善等方面，高风险和低风险患者均缺乏重要益处的中等到高度确凿证据下，GDG认为几乎所有充分知情的患者都会拒绝该药物。

7.1. 7.3 Summary

有关扎那米韦与安慰剂或标准护理比较的证据来自于19项随机对照试验（RCTs），这些试验共纳入了7735名非严重疾病患者（各研究提供了对任何感兴趣结果的直接比较）。大多数研究纳入的合并症患者比例不到20%，或未报告合并症的详细情况；有两项研究纳入了超过80%的合并症患者。纳入的研究中没有涉及婴儿（小于5岁）或孕妇。本研究使用的扎那米韦的特征、偏倚风险评估以及按结局计算的效果估计均已发表。 [17] .

对于非严重流感患者，GRADE汇总结果表展示了扎那米韦与安慰剂或标准护理相比，在感兴趣的结果上所表现出的相对和绝对效果及其相应的置信度评级，这些评级基于网络meta分析（NMA）。

亚组分析

GDG 要求进行四个预先指定的亚组分析：

- 流感类型：季节性流感病毒、人畜共患流感病毒、大流行流感病毒 • 确诊感染 vs. 疑似感染 • 年龄：小于2岁的儿童、儿童 vs. 成人和青少年 vs. 老年人（ ≥ 65 岁） • 高风险不良预后患者 vs. 低风险患者

审查团队对不同类型的流感病毒（A型流感与B型流感）和流感诊断（确诊流感与疑似流感）亚组分别进行了扎那米韦与安慰剂或标准护理之间的试验内亚组分析，以评估症状缓解时间、任何不良事件及严重不良事件的高风险与低风险亚组效应。试验内的亚组分析未发现任何亚组效应。

充足的数据无法用于其他预定亚组分析。研究中未纳入患有动物源性流感的患者。接种疫苗的个体比例从0%到45.81%不等。所有研究均纳入了多种类型的流感病毒，如H1N1、H3N2和型B流感。

表7.9 奈玛韦与标准护理在疑似或确诊轻度流感病毒感染患者中研究发现总结

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		Standard care/ 安慰剂	扎那米韦		
死亡率 (低风险) ¹	相对风险：0.88 (CI 95% 0.34 - 2.28) 基于来自的数据 7174 名参与者 16 项研究	0.2 per 1000	0.18 per 1000	High	扎那米韦很少或没有影响死亡率。
		差异：每减少 0.02 1000 (CI 95% 减少 0.13 - 增加 0.26)			
死亡率 (high-risk) ²	相对风险：0.88 (CI 95% 0.34 - 2.28) 基于来自的数据 7174 名参与者 16 项研究	2.0 per 1000	1.76 per 1000	High	扎那米韦很少或没有影响死亡率。
		差异：每减少 0.24 1000 (CI 95% 减少 1.32 - 增加 2.56)			
Admission 去医院 (低风险)	相对风险：1.18 (CI 95% 0.81 - 1.72) 基于来自的数据 1160 名参与者 3 研究	3 per 1000	4 per 1000	High ³	扎那米韦很少或没有影响入场医院。
		差异：每增加 1 个 1000 (CI 95% 少 1 - 多 2)			
Admission 去医院 (高风险)	相对风险：1.18 (CI 95% 0.81 - 1.72) 基于来自的数据 1160 名参与者 3 研究	21 per 1000	25 per 1000	High ⁴	扎那米韦很少或没有影响入场医院。
		差异：每 4 个 1000 (CI 95% 4 以下 - 15 以上)			
	: 0.0 (CI 95% 0.0 - 11.66)	0	0	Low	扎那米韦可能有影响很小或没有

Emergence of 电阻 (%)	基于来自的数据 200 参与者 2 研究	per 1000	per 1000	由于非常严重 不精确	5	关于出现的阻力。
		差异：每增加 0 个 1000 (CI 95% 0 以下 - 117 以上)				
不利事件与 治疗	相对风险：1.05 (CI 95% 0.9 - 1.21) 基于来自的数据 7257 名参与者 17 项研究	122 per 1000	128 per 1000	Low 由于严重 偏见的风险， 严重 不精确。	6	扎那米韦可能不会 增加不利 与相关的事件 治疗。
		差异：每个 6 个以上 1000 (CI 95% 减少 12 - 增加 26)				
严重 adverse 事件	风险差异 (CI 95% 不可计算) 基于来自的数据 7735 参与者 19 项研究	差异：每个 2 个以上 1000 (CI 95% 少 1 - 多 6)		Low 由于严重 偏见的风险， 严重 不精确	7	扎那米韦可能有 对 严重不良 事件。
Time to 缓解 of 症状	测量： 规模：- 越低越好 基于来自的数据 6617 参与者 15 研究	4.92 Mean	4.24 Mean	Moderate 由于严重 偏见风险	8	扎那米韦可能 没有重要的 对时间的影响 缓解 症状。
		差异：MD 降低 0.68 (CI 95% 低 0.93 - 低 0.43)				

1. 未定义
2. 未定义
3. 不精确：无严重。宽置信区间；
4. 不精确：无严重；置信区间宽；
5. 不精确：非常严重。置信区间宽；
6. 偏见的风险：严重。结果评估者不充分/缺乏盲法，导致潜在的检测偏差；不一致：无严重。高度异质性。；不精确：严重。宽置信度间隔；
7. 偏见的风险：严重。结果评估者不充分/缺乏盲法，导致潜在的检测偏差；不精确：严重。宽置信区间；
8. 偏见的风险：严重。结果评估者不充分/缺乏盲法，导致潜在的检测偏差。

7.2 非严重确诊症状流感患者合并使用抗生素

7.2. 1 抗生素

强烈推荐反对

在疑似或确诊为轻度流感病毒感染且细菌共感染概率较低的患者中，我们 **建议不要使用抗生素**（强烈推荐，低质量证据）。

7.2. 1.1 决定证据

好处和危害

抗生素可能在流感治疗中发挥作用，无论是用于治疗并发的细菌感染，还是由于麦考利抗生素具有潜在的抗炎效果而提议使用。然而，系统性回顾发现关于抗生素给药对大多数非严重疑似或确诊为流感患者的结局影响的证据非常有限，且并发细菌感染的可能性较低。

抗生素对非严重流感且细菌感染概率较低的患者疾病进展的影响非常不确定，其降低死亡率的可能性也很小，因为在这个患者群体中，仅有极少数患者会发展为严重病情并导致死亡。

有关抗生素的不良事件信息受限于可用直接证据中患者数量较少。然而，来自替代来源的间接证据可用于了解抗生素的不良影响，包括一项大型观察性研究，该研究展示了广泛使用抗生素可能导致的不良影响。此外，工作组认为，在流感这种常见的疾病中广泛使用抗生素可能会导致耐药细菌的出现，从而限制未来治疗细菌性呼吸道感染的抗生素治疗选项。

对于所有其他结果，我们非常不确定抗生素使用对该人群的影响。

证据的确定性

非常低

关于非严重流感病毒感染且细菌感染概率较低的患者同时使用抗生素的证据总结是由少量的随机对照试验 (RCTs) 提供的。

在包含107名患者的单个随机对照试验中，该试验用于确定死亡率估计值，在两组中均未记录任何死亡病例，这与非严重肺炎患者较低的基线死亡风险一致。鉴于该组的死亡风险较低，我们对同时使用的抗生素对死亡率几乎没有或没有影响的高度确定性有了很高的信心。

我们对间接证据表明的抗生素在其他条件下的不利影响估计具有中等程度的确定性。

对于所有其他结果，证据的确定性被证明非常低。

价值观和偏好

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*)，GDG推断，几乎所有了解情况且感染非严重流感病毒且细菌感染风险较低的患者都会选择不同时服用抗生素。

资源和其他考虑因素

抗生素是一种极其宝贵的临床资源，GDG 意识到广泛使用抗生素可能导致抗药性增加的风险。鉴于流感在全球范围内的高发病率，如果建议使用抗生素治疗流感，这可能会导致大量抗生素的使用。GDG 认识到确保细菌感染能够通过抗生素得到有效治疗的重要性，因此对于低概率并发细菌感染的患者，避免同时使用抗生素有很强的偏好。

7.2. 1.2 理由

The GDG 指定该建议的目标人群为细菌感染风险低于20%的患者。仅有一些小型且有限的随机对照试验 (RCTs) 相关。

抗生素治疗该人群的使用（临床专家判断试验是否确实招募了目标人群）。

间接证据提供了中等程度的确信，表明不良反应的发生率有所增加。此外，委员会还高度重视在流感等常见疾病中广泛使用抗生素可能导致抗药性微生物出现的可能性。

对于所有其他结果，我们仅有低确定性的证据。一般而言，当关键结果的证据仅为低确定性时，世卫组织不会提出强烈建议。然而，根据 GRADE 指导原则，在低质量证据表明可能存在益处且中等或高质量证据显示存在危害的情况下，可能需要提出强烈建议。这种情况正是如此。

鉴于抗生素存在显著的不良事件风险，且没有证据表明在任何感兴趣的结果中具有益处，专家组判断，在低概率细菌感染的非严重流感情况下，大多数患者不会选择使用抗生素。

7.2. 1.3 Summary

关于同时使用抗生素与不使用抗生素的证据来自于四项随机对照试验（RCTs），这些试验共纳入了331名非住院的确诊流感症状患者。其中一项研究纳入了6个月及以上年龄的儿童，其余三项研究纳入了18岁及以上的人群。这些研究中包含了不同类型的流感病毒感染患者，如H1N1、H3N2和B型流感。

研究特征、风险偏倚评级及抗生素与非抗生素治疗效果估计的总结详见在线附件。[here](#)
[43] .

对于非严重确诊流感患者，GRADE总结性发现表展示了抗生素与不使用抗生素相比，在感兴趣的结果上所观察到的相对效果和绝对效果，并附有根据元分析或单个研究数据确定的信心等级。none of the studies 报告了住院或抗生素耐药性的出现。

亚组分析

GDG 要求进行四个预先指定的亚组分析：

- 伴随细菌感染的可能性

- 年龄：婴儿（<2岁）vs. 成人和青少年 vs. 老年人（≥65岁）
- 高风险患者（基于健康状况可能发展为严重疾病）vs. 低风险患者（无严重疾病风险，如孕妇/产后、肥胖、慢性呼吸系统疾病患者或免疫抑制患者）

没有足够的数据来告知预先指定的亚组分析。

不良事件的间接研究数据

有关同时使用抗生素与不使用抗生素的不良影响证据是从一项随机对照试验（RCT）中收集的间接数据，该试验共纳入了479名非住院尿路感染患者，年龄范围为18至80岁。

表7.10 抗生素与非使用抗生素在疑似或确诊为轻度流感病毒感染且存在细菌共感染概率较低的患者中的研究发现总结

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		No 抗生素	抗生素		
死亡率	相对风险 (CI 95% 不可计算) 基于来自的数据 107 名参与者 1 研究 跟进 5 天	0.0	0.0	Low 由于严重 不精确, 严重 间接性	1 抗生素可能有 很少或没有 差异 死亡率
Progression 疾病： 再确认 - sultation	相对风险：0.63 (CI 95% 0.24 - 1.71) 基于来自的数据 37 名参与者 1 研究 随访 28 天	375 per 1000	236 per 1000	非常低 由于严重 间接性和极端 严重 不精确	2 证据非常 不确定的 抗生素的作用 关于进展 疾病： 重新协商。
Progression 疾病： 发展 - 的肺炎 a	相对风险：0.91 (CI 95% 0.06 - 14.19) 基于来自的数据 141 参与者 1 研究 跟进 5 天	15 per 1000	14 per 1000	非常低 由于严重 偏见的风险， 严重 不精确, 严重 间接性	3 证据非常 不确定的 抗生素的作用 关于进展 疾病： 发展 肺炎
不利 事件 (间接) 4	赔率比：1.19 (CI 95% 1.09 - 1.3) 基于来自的数据 3969 名与会者 17 项研究	242 per 1000	275 per 1000	Moderate 由于严重 间接性	5 抗生素可能 增加不利 事件。

(CI 95% 16 以上 - 51 以上)					
不利事件与这项研究 drug ⁶	相对风险 : 1.37 (CI 95% 0.39 - 4.83) 基于来自的数据 107 名参与者 1 研究 跟进 5 天	71 per 1000 差异 : 每增加 26 个 1000 (CI 95% 43 以下 - 272 以上)	97 per 1000	Low 由于严重 间接性, 严重 不精确。 7	抗生素可能有 很少或没有 差异 不良事件 与研究有关 drug
持续时间发烧, 小时 ⁸	测量: 规模 : - 越低越好 基于来自的数据 161 名参与者 2 研究	48.53 Mean 差异 : MD 减少 1.99 (CI 95% 减少 3.95 - 减少 0.03)	44.56 Mean	非常低 由于严重 偏见的风险 , 严重 不精确, 严重 间接性 9	证据非常 不确定的 抗生素的作用 关于发烧的持续时间
持续时间肌痛 / 关节痛, 小时	测量: 规模 : - 越低越好 基于来自的数据 15 名参与者 1 研究 跟进 5 天	34.2 Mean 区别: MD 5.1 更多 (CI 95% 少 19.5 - 多 29.7)	39.3 Mean	非常低 由于极端 严重 不精确, 严重 间接性。 10	证据非常 不确定的 抗生素的作用 在持续时间上 肌痛 / 关节痛
持续时间鼻漏, 小时 ¹¹	测量: 规模 : - 越低越好 基于来自的数据 13 名与会者 1 研究	73.1 Mean 差异 : MD 减少 13.5 (CI 95% 少 54.88 - 多 27.88)	59.6 Mean	非常低 由于极端 严重 不精确。 12	证据非常 不确定的 抗生素的作用 在持续时间上 鼻漏
持续时间咳嗽, 小时 ¹³	测量: 规模 : - 越低越好 基于来自的数据 159 名参与者 2 研究	134.07 Mean 差异: MD 8.71 更多 (CI 95% 少 6.45 - 多 23.86)	144.2 Mean	非常低 由于严重 偏见的风险 , 严重 不精确, 严重 间接性 14	证据非常 不确定的 抗生素的作用 在持续时间上 咳嗽
持续时间痰, 小时 ¹⁵	测量: 规模 : - 越低越好 基于来自的数据 153 名参与者 2 研究	123.89 Mean 差异: MD 8.47 更多 (CI 95% 多 2.96 - 多 13.98)	130.94 Mean	非常低 由于严重 偏见的风险 , 严重 不精确, 严重 间接性 16	证据非常 不确定的 抗生素的作用 在持续时间上 痰
持续时间 sore 喉咙, 小时 ¹⁷	测量: 规模 : - 越低越好 基于来自的数据 155 名参与者 2 研究	89.79 Mean 差异: MD 7.7 更多 (CI 95% 多 0.4 - 15.01)	96.26 Mean	非常低 由于严重 偏见的风险 , 严重 不精确, 严重 间接性 18	证据非常 不确定的 抗生素的作用 关于疼痛的持续时间 喉咙
持续时间一般萎靡不振, 小时 ¹⁹	测量: 规模 : - 越低越好 基于来自的数据 156 名参与者 2 研究	67.32 Mean 区别: MD 3.6 更多 (CI 95% 少 15.49 - 多 22.68)	64.27 Mean	非常低 由于严重 偏见的风险 , 严重 不一致, 严重	证据非常 不确定的 抗生素的作用 在持续时间上 一般不适

1. 间接性：严重。RCTs集中在抗生素的免疫调节效应；精确性：严重。仅有来自一项研究的数据，患者数量较少；发表偏倚：无严重问题。未正式评估发表偏倚。

2. 间接性：严重。目标人群与研究对象之间的差异（儿科高风险患病人群）；不精确性：极其严重。确诊病例流感患者少于40例；发表偏倚：无严重问题。未正式评估发表偏倚。

3. 选择偏倚的风险：严重。由于在随机化过程中存在不适当的序列生成/可比组生成以及分配隐藏不足，可能导致选择偏倚；不一致性：严重。RCTs主要关注抗生素的免疫调节效应；不精确性：严重。置信区间较宽，患者数量较少；发表偏倚：无严重问题。未正式评估发表偏倚。

相对效果基于库兰等人在2022年进行的伞形审查中任何指征患者3天与7天抗生素使用情况的研究报告。绝对效果则根据弗莱克在1988年的RCT研究中社区患者尿路感染3天与7天抗生素使用数据进行了估算。库兰等人在2020年的研究中未报告绝对效果的数据，因此选择了报告可用于评估不良反应的最大样本量的RCT研究。

5. 间接性：严重。对于n=17项RCT的研究结果来自于一项伞状综述（系统评价及单个研究的元分析），估算常见感染的抗生素副作用。比值比表示患者在7天内经历不良事件的概率与3天内相比的累积概率。副作用在不同环境和年龄组中保持一致。

6. 未定义

间接性：严重。目标人群与研究人群（面临严重疾病风险的儿科人群）之间存在显著差异；不精确性：严重。置信区间较宽，患者数量较少，仅有一项研究的数据支持；发表偏倚：无严重问题。未正式评估发表偏倚。

8. 未定义

风险偏倚的风险：严重。不足的序贯生成/可比组生成以及随机化过程中的分配隐藏导致潜在的选择偏倚；不精确性：严重。患者数量较少；间接性：严重。RCTs关注抗生素的免疫调节作用；发表偏倚：无严重问题。未正式评估发表偏倚。

10. 间接性：严重。RCTs关注抗生素的免疫调节效应；不精确性：极其严重。患者数量极少（<20）；置信区间非常宽泛；发表偏倚：无严重问题。未正式评估发表偏倚。

11. 未定义

12. 不精确性：极其严重。患者数量较少（<15）。置信区间较宽；发表偏倚：无严重问题。未正式评估发表偏倚；

13. 未定义

14. 选择偏倚风险：严重。不适当的序列生成/可比组生成和随机化过程中的分配隐藏导致潜在的选择偏倚；不一致性：严重。RCT主要关注抗生素的免疫调节效应；不精确性：严重。置信区间宽泛，患者数量较少；发表偏倚：无严重问题。未正式评估发表偏倚。

15. 未定义

16. 偏倚风险：严重。由于生成序列和可比组不当以及随机化过程中分配隐藏不足，存在选择偏倚的风险；不精确性：严重。患者数量较少；发表偏倚：无重大问题。未正式评估发表偏倚；17. 未定义

18. 偏倚风险：严重。随机化过程中缺乏适当的序列生成/生成可比组和分配隐藏，可能导致选择偏倚；间接性：严重。RCTs关注抗生素的免疫调节作用；不精确性：严重。患者数量较少。
19. 未定义。
20. 偏倚风险：严重。随机化过程中缺乏适当的序列生成/生成可比组和分配隐藏，可能导致选择偏倚；不一致性：严重。 $I^2 = 60\%$ ；间接性：严重。RCTs关注抗生素的免疫调节作用；不精确性：严重。患者数量较少且置信区间宽；发表偏倚：无严重。未正式评估发表偏倚。

参考文献 [43 - 47]

8. 对有严重症状的流感患者的建议(疑似或确诊)

8.1 严重症状流感患者的抗病毒治疗(疑似或确诊)

8.1.1 奥司他韦

有条件的建议

在怀疑或确诊为严重流感病毒感染的患者中，我们
建议服用奥司他韦 (有条件推荐，非常低
质量证据)。

- 应尽早给予治疗，并在症状出现后2天内进行。
- 此建议适用于与高死亡率相关的新型流感A病毒感染患者，或存在严重疾病未知风险的患者，即使他们不符合其他严重流感的标准。

8.1.1.1 决定证据

好处和危害

净收益小，或替代方案之间差异不大

在严重流感病毒感染患者中，奥司他韦治疗可能缩短住院时间。然而，严重流感病毒感染患者接受奥司他韦治疗是否能减少季节性流感的重症监护病房 (ICU) 入住率或死亡率尚不明确。此外，严重流感病毒感染患者接受奥司他韦治疗是否能降低与高死亡率相关的新型流感A病毒 (人感染的致病性流感病毒) 引起的死亡率也尚不明确。

证据的确定性

Low

仅发现一个涉及死亡率的随机对照试验。证据的确定性被评估为住院时间的低确定性，以及ICU入院和高死亡率相关的季节性流感和新型人畜共患流感A病毒所致死亡的极低确定性。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*)，GDG推断，大多数了解情况的严重流感病毒感染患者会选择使用奥司他韦。

资源和其他考虑因素

推荐的替代方案没有重要问题

可接受性和可行性

此前，世卫组织对奥司他韦在严重流感病毒感染患者中的使用有相关建议，本次更新未对此建议进行更改。 [16] 因为积累的证据继续显示奥司他韦的影响的不确定性。

奥司他韦市场供应广泛，主要以仿制药物形式存在，并且引起不良药物反应的可能性较低。奥司他韦被列入世界卫生组织基本药物清单中的辅助药品名单。 [48] 奥司他韦是一种口服药物，经口胃或鼻胃管肠内给药时吸收良好。

获得流感诊断

GDG 强调了流感早期准确诊断的重要性，因为该建议涉及在症状出现后2天内进行治疗。这要求改善访问路径，并适当使用诊断测试。卫生系统必须以情境敏感的方式提供这些服务。

8.1. 1.2 理由

临床试验数据表明，对于严重流感病毒感染患者，奥司他韦的数据非常有限。GDG推断，在严重季节性流感病毒感染的情况下，使用奥司他韦治疗的标准是降低1000例中的3例死亡率。而对于季节性流感和人畜共患流感（与高死亡率相关的新型流感A病毒），奥司他韦是否增加或减少死亡率或ICU住院率存在很大的不确定性。

GDG推断，使用奥司他韦治疗严重流感病毒感染的阈值标准将是住院时间减少1天。

对于季节性流感而言，低确定性的证据表明奥司他韦可以缩短住院时间。

然而，世卫组织以前的建议 [16] 建议在严重患者中使用奥司他韦，且GDG在经过重大审议后，并未因缺乏新证据而改变推荐方向。鉴于严重流感患者有较高的死亡风险，加之考虑到药物可能带来的最小不良反应，即使证据确定性较低，GDG认为大多数患者仍会选择使用该药物以期获得益处。GDG指出，已有大量经验表明奥司他韦可用于治疗严重流感患者。此外，GDG承认目前正在进行针对严重流感患者的临床试验，评估抗病毒药物的效果，因此该推荐应随着新数据的出现进行重新评估。

8.1. 1.2. 1 适用性

奥司他韦可以施用于孕妇和哺乳期妇女和儿童，包括新生儿。

8.1. 1.3 实用信息

8.1. 1.3. 1 流感的治疗途径、剂量和持续时间

给予奥司他韦 口头 按照年龄和体重，作为剂量使用，如下所示。本品有30毫克、45毫克和75毫克的胶囊剂型，以及用于重新配制的口服粉剂。

表 8.1 奥司他韦治疗剂量

Age	体重	奥司他韦的剂量和持续时间 用于治疗流感
成年人和那些 13 岁及以上的人	> 40 kg	75 毫克，每日两次，持续 5 天 *
1 岁至 13 岁的儿童	10 公斤至 15 公斤	30 毫克，每天两次，持续 5 天 *
	> 15 公斤至 23 公斤	45 毫克，每天两次，持续 5 天 *
	> 23 公斤至 40 公斤	60 毫克，每日两次，持续 5 天 *
	> 40 kg	75 毫克，每日两次，持续 5 天 *
1 岁以下儿童		3 mg / kg，每日两次，持续 5 天 *

治疗应尽早进行，并在症状发作后 2 天内进行。

* 较长的奥司他韦治疗时间可考虑用于严重流感病毒感染的情况，包括人畜共患流感和免疫抑制患者。

巴洛沙韦可能被视为奥司他韦的替代方案（来自非严重季节性流感的间接证据，非常低的 certainty）。

8.1. 1.3. 2 肾损害的剂量调整 - 流感的治疗

剂量调整建议用于13岁及以上且肾功能中度或严重受损的成人和青少年，如下所示：

表 8.2 奥司他韦治疗肾功能损害患者的剂量

肌酐清除率 (mL / min)	奥司他韦治疗流感的剂量
> 60	75 毫克，每日两次
> 30 to 60	30 毫克，每日两次
> 10 to 30	30 毫克，每日一次
≤ 10	不推荐。没有可用数据
血液透析患者	每次血液透析后 30 毫克
腹膜透析患者	30 毫克单剂量

在肾功能受损的13岁以下患者中缺乏足够的临床数据，无法提出任何给药建议。

8.1. 1.3. 3 其他注意事项

怀孕： 观察研究显示，在孕早期（超过1000例暴露结果）使用奥司他韦的情况下，该药物在怀孕期间是安全的，没有发现致畸或胎儿/新生儿毒性。当使用药物的潜在益处大于对孕妇或其婴儿的潜在风险时，可以向孕妇提供奥司他韦。 [34] .

哺乳期： 有限的信息可供参考。制造商建议，在明确有利于哺乳期母亲潜在益处的情况下，可以考虑使用奥司他韦（oseltamivir）。

行政管理 奥司他韦可以通过鼻胃管或口胃管口服给插管患者使用，并且吸收良好，但对存在吸收不良、胃滞留、肠梗阻或胃肠出血的患者禁用。

药代动力学 制造商的产品特性摘要包含有关动物研究、药代动力学以及药物相互作用的额外详细信息。 [34] .

8.1. 1.4 Summary

关于奥司他韦与安慰剂或标准护理之间的证据来自于两项随机对照试验（RCTs），共纳入了104名严重疾病患者（这些研究提供了任何感兴趣结果的直接比较）。其中一项研究纳入了儿童患者（0-9岁），另一项研究则纳入了成人患者（18岁以上）。这些研究未纳入患有动物源性流感的患者。流感病毒疫苗接种状况未被报告。一项研究纳入了混合类型的流感病毒感染患者，如H1N1、H3N2和型B流感。另一项研究未报告流感病毒类型。本研究中使用的奥司他韦的各项特征、偏倚风险评级以及按结局计算的效果估计值已发表。 [18]

对于严重流感患者，GRADE汇总结果表展示了奥司他韦与安慰剂或标准护理相比，在感兴趣的结果上相对和绝对效果的比较，并附有基于网络Meta分析的确定性评级。

亚组分析

GDG 要求进行四个预先指定的亚组分析：

- 流感类型：季节性流感病毒、人畜共患流感病毒、大流行流感病毒 • 确诊感染 vs. 疑似感染 • 年龄：小于2岁的儿童、儿童 vs. 成人和青少年 vs. 老年人（≥65岁） • 高风险不良预后患者 vs. 低风险患者

没有足够的数据来告知预先指定的亚组分析。

表8.3 奥司他韦与标准护理在疑似或确诊严重流感病毒感染患者中的研究发现总结

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		Standard care/ 安慰剂	奥司他韦		

死亡率 (季节性 流感)	相对风险 : 0.53 (CI 95% 0.07 - 4.24) 基于来自的数据 74 名参与者 1 研究	30 per 1000 差异 : 每个减少 14 个 1000 (CI 95% 减少 28 - 97 更多)	16 per 1000	非常低 由于极端 严重 不精确	1 是否奥司他韦 降低死亡率是 非常不确定。
死亡率 (人畜共患病 流感)	相对风险 : 0.53 (CI 95% 0.07 - 4.24)	387 per 1000 差异 : 每个减少 182 1000 (CI 95% 减少 360 - 增加 613)	205 per 1000	非常低 由于极端 严重 不精确	2 是否奥司他韦 降低死亡率是 非常不确定。
Admission 到 ICU	风险差异 : 0.02 (CI 95% -0.09 - 0.12)	差异 : 每个 15.0 以上 1000 (CI 95% 减少 89.0 - 增加 118.0)		非常低 由于严重 偏见的风险 , 非常严重 不精确	3 是否奥司他韦 减少准入 到 ICU 是非常 不确定。
持续时间 医院 tion	测量: 规模 : - 越低越好 基于来自的数据 104 名参与者 2 研究	5.00 Mean 差异 : MD 1.63 更低 (CI 95% 降低 2.81 - 降低 0.45)	3.37 Mean	Low 由于严重 不精确, 严重的风险 bias ⁴	奥司他韦可能 减少持续时间 住院治疗。

1. 不精确性 : 极其严重。广泛的置信区间 ;

2. 不精确性 : 极其严重。广泛的置信区间 , 患者数量较少 ;

3. 偏倚风险 : 极其严重。随机化过程中缺乏或不足的分配隐藏 , 导致选择偏倚的风险 ; 不精确性 : 极其严重。广泛的置信区间 ;

4. 偏倚风险 : 极其严重。结果评估者缺乏或不足的盲法 , 导致检测偏倚的风险 ; 不精确性 : 极其严重。广泛的置信区间 , 患者数量较少。

8.1.2 帕拉米韦

有条件的建议

在怀疑或确诊为严重流感病毒感染的患者中，我们
建议不要服用帕拉米韦 (有条件推荐，质量很低的证据)。

8.1.2.1 决定证据

好处和危害

净收益小，或替代方案之间差异不大

在因季节性流感感染导致严重流感病毒感染的患者中，帕拉米韦治疗可能缩短住院时间。然而，关于因季节性流感感染导致严重流感病毒感染的患者接受帕拉米韦治疗是否能减少ICU入院率或死亡率，尚存在很大的不确定性。同样，关于因人畜共患流感（与高死亡率相关的新型流感A病毒）感染导致严重流感病毒感染的患者接受帕拉米韦治疗是否能减少死亡率，也存在很大的不确定性。

证据的确定性

Low

仅识别出一项随机对照试验（RCT）。证据的确定性被评定为住院时间方面的低确定性，ICU入院和季节性流感导致的死亡方面的非常低确定性。对于人畜共通流感导致的死亡，证据的确定性也被评定为非常低。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*) (see *Section 11.2*)，GDG推断，大多数了解情况的严重流感病毒感染患者会选择不使用帕拉米韦。

资源和其他考虑因素

重要问题或未调查的潜在问题

可接受性和可行性

帕拉米韦是一种静脉注射药物，不如口服抗病毒药物常见且价格更高。流感病毒对奥司他韦产生耐药性时，通常也对帕拉米韦具有耐药性。

GDG 认为，帕拉米韦可能是对口服或肠道抗病毒治疗有禁忌症（如吸收不良、胃滞留、肠梗阻、胃肠道出血）的严重流感病毒感染患者的一种选项。

帕拉米韦治疗严重流感病毒感染患者的最佳持续时间尚不清楚。

8.1. 2.2 理由

临床试验数据表明，对于严重流感病毒感染患者，帕拉米韦的数据非常有限。GDG 推断，对于严重流感病毒感染，使用帕拉米韦治疗的阈值可能是降低死亡率0.3%。对于严重季节性流感和人畜共患病流感（与高死亡率相关的新型流感A病毒），GDG 指出现有证据不足以确定帕拉米韦是增加还是减少死亡率。

GDG推断，帕拉米韦治疗严重流感病毒感染的阈值标准是将季节性流感住院时间减少1天。帕拉米韦治疗对住院时间的影响估计为平均减少1.73天，95%置信区间下限为减少0.13天，上限为减少3.33天，且该效果的确定性较低。

如果GDG（群体决策指南）关于患者价值观和偏好的推断是准确的，大多数充分知情的患者将不会选择帕拉米韦治疗。由于存在帕拉米韦可能缩短住院时间的可能性以及对帕拉米韦是否增加或减少病死率的不确定性，GDG做出了有条件不推荐使用帕拉米韦治疗的建议。GDG确实考虑了对于有口服或肠道抗病毒治疗禁忌症（例如吸收不良、胃滞留、肠梗阻、胃肠道出血等严重流感病毒感染患者），帕拉米韦可能是一个选项。

8.1. 2.3 Summary

有关帕拉尼韦与安慰剂或标准护理之间的证据由一项随机对照试验（RCT）提供，该试验纳入了我们在分析中使用的114名严重疾病的患者（研究提供了任何感兴趣的结果的直接比较）。该研究纳入了11岁及以上的患者，平均年龄为42.58岁。研究未纳入其他患者。

患有人畜共通流感的患者。接种流感病毒疫苗的患者比例为4.96%。研究纳入了混合型流感病毒感染患者，包括H1N1、H3N2和B型。有关帕拉米韦使用的研究特征、偏倚风险评级及按结果的效果估计已发表。 [18] .

对于严重流感患者，GRADE摘要表格展示了帕拉米韦与安慰剂或标准护理相比，在感兴趣的结果上相对和绝对效果的比较，并附有基于网络元分析 (NMA) 的信息的确信度评级。

亚组分析

GDG 要求进行四个预先指定的亚组分析：

- 流感类型：季节性流感病毒、人畜共患流感病毒、大流行流感病毒 • 确诊感染 vs. 疑似感染 • 年龄：小于2岁的儿童、儿童 vs. 成人和青少年 vs. 老年人 (≥65岁) • 高风险可能导致不良预后的患者 vs. 低风险患者

没有足够的数据来告知预先指定的亚组分析。

表8.4 帕拉米韦与标准护理对比在疑似或确诊严重流感病毒感染患者中的研究发现总结

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		Standard care/ 安慰剂	帕拉米韦		
死亡率 (季节性 流感)	相对风险：0.4 (CI 95% 0.03 - 4.72) 基于来自的数据 114 名参与者 1 研究	30 per 1000	12 per 1000	非常低 由于严重 偏见的风险， 极端 严重 不精确 ¹	是否帕拉米韦 降低死亡率是 非常不确定。
		差异：每个减少 18 1000 (CI 95% 少 29 - 多 112)			
死亡率 (人畜共患病 流感)	相对风险：0.4 (CI 95% 0.03 - 4.72)	387 per 1000	155 per 1000	非常低 由于严重 偏见的风险， 极端 严重 不精确 ²	是否帕拉米韦 降低死亡率是 非常不确定。
		差异：每减少 232 1000 (CI 95% 减少 375 - 增加 613)			
Admission 到 ICU	风险差异：0.03 (CI 95% -0.1 - 0.04)	差异：每减少 29.0 1000 (CI 95% 少 97.0 - 多 40.0)		非常低 由于严重 偏见的风险，	是否帕拉米韦 减少准入 到 ICU 是非常 不确定。

	基于来自的数据 98 名参与者 1 研究			非常严重 不精确 ³	
持续时间 医院 tion	测量: 规模 : - 越低越好 跟进间接 证据	5.00 Mean	3.27 Mean	Low 由于严重 不精确, 严重的风险 bias ⁴	帕拉米韦可能减少 持续时间 住院治疗。
		差异 : MD 1.73 更低 (CI 95% 降低 3.33 - 0.13 降低)			

1. 选择偏倚风险 : 严重。随机化过程中缺乏适当的分配隐藏 , 可能导致选择偏倚 ; 不精确性 : 极其严重。置信区间极宽 ; 患者数量较少 ;

2. 选择偏倚风险 : 严重。随机化过程中缺乏适当的分配隐藏 , 可能导致选择偏倚 ; 不精确性 : 极其严重。置信区间极宽 ; 患者数量较少 ;

3. 偏倚风险 : 严重。随机化过程中的分组隐藏不充分 , 可能导致选择偏倚 ; 不精确度 : 严重。置信区间非常宽。

4. 偏差风险 : 严重。不精确 : 严重。宽置信区间。

8.1.3 扎那米韦

有条件的建议

在怀疑或确诊为严重流感病毒感染的患者中，我们
建议不要服用扎那米韦 (有条件推荐，质量很低的证据)。

8.1.3.1 决定的证据

好处和危害

净收益小，或替代方案之间差异不大

在因季节性流感导致严重流感病毒感染的患者中，很难确定扎那米韦治疗是否能减少住院时间、ICU入住率或死亡率。对于因人畜共患流感（与高死亡率相关的新型流感A病毒）感染导致的严重流感病毒感染患者，扎那米韦治疗是否能降低死亡率也存在很大的不确定性。

证据的确定性

Low

证据的确定性被评定为住院时间因季节性流感而持续的时间具有较低的确定性，ICU入院和死亡具有非常低的确定性。由于人畜共通流感和与高死亡率相关的新型流感A病毒，死亡率的确定性被评为非常低。zanamivir与安慰剂之间的直接比较数据不可用。间接比较为zanamivir与安慰剂或标准护理之间的证据提供了信息。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*)，GDG推断，大多数了解情况的严重流感病毒感染患者会选择不使用扎那米韦。

资源和其他考虑因素

重要问题或潜在问题

未调查

可接受性和可行性

吸入用扎那米韦是一种需使用吸入器装置的干粉药物。幼儿和老年人可能无法正确将扎那米韦吸入呼吸道。患有慢性肺病的患者应避免使用吸入用扎那米韦，因为这会增加支气管痉挛的风险。制造商建议，扎那米韦不得用于雾化或机械通气给药，且只能使用提供的装置进行干粉吸入。这是由于制剂中乳糖的存在可能阻塞氧气输送设备。 [49] .

静脉注射扎那米韦在少数几个国家可用。不对气管插管患者通过雾化器给予静脉注射扎那米韦制剂。

8.1. 3.2 理由

证据表明zanamivir减少死亡率的确定性非常低。zanamivir治疗对重症监护室（ICU）入住率及住院时间的影响无法估计。

如果关于患者价值和偏好的GDG推断是准确的，大多数充分知情的患者将不会选择扎那米韦治疗。由于对扎那米韦是否增加或减少死亡率存在不确定性，以及缺乏关于扎那米韦是否减少ICU入住或住院时间的数据，因此做出了有条件地不推荐使用扎那米韦治疗的建议。

8.1. 3.3 Summary

没有直接比较扎那米韦与安慰剂之间的效果。间接比较为扎那米韦与安慰剂或标准护理之间的效果提供了证据支持。本研究使用的扎那米韦的相关特征、偏倚风险评级以及按结局的效果估计均已发表。 [18] .

对于严重流感患者，GRADE摘要表展示了扎那米韦与安慰剂或标准护理相比，在感兴趣的结果上所观察到的相对效果和绝对效果，并附有基于网络Meta分析（NMA）的确定性评级。

亚组分析

GDG 要求进行四个预先指定的亚组分析：

- 流感类型：季节性，人畜共患，大流行性流感病毒

- 确诊感染与疑似感染
- 年龄：小于2岁儿童、儿童 vs. 成人和青少年 vs. 老年人 (≥65岁)
- 高风险不良预后患者 vs. 低风险患者

没有足够的数据来告知预先指定的亚组分析。

表8.5 咪西维IR与标准护理在疑似或确诊严重流感病毒感染患者中的研究发现总结

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		Standard care/ 安慰剂	扎那米韦		
死亡率 (季节性 流感)	相对风险：0.58 (CI 95% 0.06 - 5.29)	30 per 1000	17 per 1000	非常低 由于严重 偏见的风险， 极端 严重 不精确 ¹	扎那米韦是否 降低死亡率是 非常不确定。
		差异：每减少 13 个 1000 (CI 95% 减少 28 - 增加 129)			
死亡率 (人畜共患 流感)	相对风险：0.58 (CI 95% 0.06 - 5.29)	387 per 1000	224 per 1000	非常低 由于严重 偏见的风险， 极端 严重 不精确 ²	扎那米韦是否 降低死亡率是 非常不确定。
		差异：每减少 163 个 1000 (CI 95% 减少 364 - 增加 613)			
Admission 到 ICU	无 RCT 数据 (CI 95% 不可计算)				扎那米韦是否 减少准入 到 ICU 是非常 不确定。
持续时间 医院 tion	无 RCT 数据				扎那米韦是否 减少的持续时间 住院是 非常不确定。

1. 选择偏倚风险：严重。随机化过程中缺乏适当的分配隐藏，可能导致选择偏倚；精确度：极其严重。置信区间极宽；患者数量较少；

2. 偏倚风险：严重。随机化过程中缺乏适当的分配隐藏，可能导致选择偏倚；不精确性：极其严重。置信区间极宽；患者人数较少；3. 未定义。

8.2 重症流感患者的辅助免疫调节治疗(确诊)

辅助免疫调节疗法与无免疫调节疗法。有关系统综述详情，见 [19]。

8.2.1 皮质类固醇

有条件的建议

在怀疑或确诊为严重流感病毒感染的患者中，我们

建议不要服用皮质类固醇（有条件推荐，非常低质量的证据）。

- 可能从皮质类固醇治疗中获得重要益处，尤其是在临床诊断与ARDS重叠的情况下。

8.2.1.1 决定证据

好处和危害	净收益小，或差异小 在备选方案之间
在严重流感病毒感染患者中，尚不确定辅助免疫调节治疗中使用皮质类固醇是否对住院时间、入住ICU、机械通气、院内感染或死亡率有任何影响。 糖皮质激素可能在急性呼吸窘迫综合征（ARDS）的晚期阶段减少死亡率，而ARDS是严重流感病毒感染的一种已知并发症，但临床试验中并未直接识别出由流感病毒引起的ARDS患者的死亡率降低证据。 审查的证据表明皮质类固醇导致不良事件的可能性非常低的确定性。然而，专家组（GDG）注意到皮质类固醇与副作用相关，包括肾上腺功能不全、高血糖、免疫抑制和关节无血管性坏死，这些副作用可能在累积剂量较高时出现。 [50]。	
证据的确定性	Low

没有进行皮质类固醇作为严重流感病毒感染辅助免疫调节治疗的随机对照试验 (RCTs)。证据总结基于对严重流感患者的观察性研究系统的回顾 (直接证据) 以及急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 临床试验的meta分析。从直接证据中, 严重流感患者住院时间、ICU入院、机械通气、医院获得性感染和死亡率的证据确定性评级为极低。从间接证据中, ARDS的死亡率的证据确定性评级为低质量。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*), GDG推断, 大多数了解情况的严重流感病毒感染患者会选择不使用皮质类固醇作为辅助免疫调节疗法。

资源和其他考虑因素

没有重要的问题

推荐的替代品

可接受性和可行性

皮质类固醇广泛可用, 并已被用于严重COVID-19患者的辅助免疫调节治疗。皮质类固醇有口服和静脉注射两种剂型。严重流感病毒感染患者辅助免疫调节治疗中皮质类固醇的最佳剂量、疗程和起始时间尚不清楚。

8.2. 1.2 理由

GDG推断, 在严重流感病毒感染情况下, 使用皮质类固醇作为辅助免疫调节治疗的阈值是降低死亡率0.3%, 而使用皮质类固醇作为辅助免疫调节治疗的另一个阈值是降低住院时间1天。

它非常不确定地表明, 在严重流感病毒感染中使用皮质类固醇作为治疗方法是否能够增加或减少住院天数、ICU入院、机械通气、医院获得性感染和死亡率; 这一结论基于可直接获取的观察研究证据。然而, 通过间接证据进行估计, 可以得到不同的效应量。

ARDS 患者可能接受皮质类固醇治疗的获益率为 8%, 下限为 2.2%, 上限为 12.5%.

GDG推断, 在任何益处的高度不确定性情况下, 大多数患者会拒绝干预措施。如果GDG关于患者价值观和偏好的推断准确无误, 大多数充分知情的患者将不会选择皮质类固醇作为严重流感病毒感染的辅助免疫调节治疗。由于缺乏临床试验的直接数据, 以及对皮质类固醇是否增加或减少住院时间、ICU入院、机械通气和医院获得性感染的不确定性, 做出了有条件不推荐使用皮质类固醇的建议。尽管间接试验表明皮质类固醇可能对急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的死亡率有潜在益处, 但直接证据的质量非常低, 因此对死亡率的影响仍不确定。GDG指出, 正在进行严重的流感感染临床试验以评估皮质类固醇作为治疗方法的效果, 这些结果应为这一建议的进一步更新提供信息。

条件性建议反映了证据的极低确定性, 并承认患者之间的价值观和偏好会有所不同, 同时一些患者可能会选择在接受治疗时仍有可能获得重要益处, 这在某些急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 或严重肺炎患者中可以考虑。

8.2. 1.3 Summary

随机对照试验的系统评价(来自 COVID - 19 和非 COVID - 19 ARDS 的间接证据) [51]。本 GDG 专门委托对 RCT 进行了更新的系统审查 [19]。

观测数据系统评价 [50]。

表8.6 疑似或确诊严重流感病毒感染患者中系统性皮质类固醇与非系统性皮质类固醇发现总结

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		无系统性 皮质酯 oids	系统性 皮质酯 oids		
死亡率 (观察 -	赔率比 : 4.79 (CI 95% 2.35 - 9.79)	70 per 1000	209 per 1000	非常低	我们不确定 是否系统性

国家, undistance d) ¹ 30 days	基于来自的数据 1006 参与者 10 研究 ²	差异 : 每 139 个 1000 (CI 95% 90 以上 - 197 以上)	由于非常严重的风险 指示偏差, 和严重不一致 (未调整赔率比和不同的定义死亡率)。 ³	皮质类固醇增加或减少死亡率
死亡率 (观察 - 国家, adjusted) 30 days	赔率比 : 2.23 (CI 95% 1.54 - 3.24) 基于来自的数据 1206 参与者 5 研究 ⁴	70 per 1000 144 per 1000 差异 : 每 74 个 1000 (CI 95% 增加 34 - 增加 126)	非常低 由于非常严重的风险 指示偏差, 和严重不一致 (变化的定义死亡率)。 ⁵	我们不确定是否系统性皮质类固醇增加或降低死亡率
死亡率 (ARDS, RCT, 间接)	相对风险 : 0.82 (CI 95% 0.72 - 0.95) 基于来自的数据 2740 参与者 16 项研究 ⁶	446 per 1000 366 per 1000 差异 : 每减少 80 1000 (CI 95% 减少 125 - 减少 22)	Low 由于严重间接性, ⁷	皮质类固醇可能减少死亡率。
死亡率 (人畜共患) 30 days	赔率比 : 2.23 (CI 95% 1.54 - 3.24) 基于来自的数据 1206 参与者 5 研究 ⁸	386 per 1000 584 per 1000 差异 : 每 198 个 1000 (CI 95% 多 106 - 多 285)	非常低 由于非常严重的风险 指示偏差, 和严重不一致 (变化的定义死亡率)。 ⁹	我们不确定是否系统性皮质类固醇增加或降低死亡率
Mechanical 通风 (天文台 onal, 最低估计) ¹⁰	赔率比 : 1.78 (CI 95% 1.35 - 2.35) 基于来自的数据 4364 名参与者 4 研究	418 per 1000 561 per 1000 差异 : 每 1000 人少	非常低 由于非常严重的风险 偏见, 严重不精确 ¹¹	我们非常不确定如果有效果系统的皮质类固醇对机械通风。
Admission 到 ICU (天文台 onal)	赔率比 : 5.13 (CI 95% 4.26 - 6.17) 基于来自的数据 2141 名参与者 1 研究	260 per 1000 643 per 1000 差异 : 每 383 个 1000 (CI 95% 多 339 - 多 424)	非常低 由于严重不精确, 非常严重偏见风险 ¹²	我们非常不确定如果有效果系统的皮质类固醇对入场重症监护病房
不利事件 (医院 - 获得性感染)	赔率比 : 2.74 (CI 95% 1.51 - 4.95) 基于来自的数据 6114 名参与者 7 研究 ¹³	72 per 1000 175 per 1000 差异 : 每 103 个 1000 (CI 95% 33 以上 - 205 以上)	非常低 由于高风险的适应症 偏见和临床 / 统计 异质性 ¹⁴	我们不确定是否系统性皮质类固醇增加或减少不利事件 (医院 - 获得性感染)

Mechanical 通风 (天文台 onal, 最高估计)	赔率比 : 11.29 (CI 95% 8.25 - 15.44) 基于来自的数据 4364 名参与者 4 研究	418 per 1000 差异 : 每 1000 人少	890 per 1000	非常低 由于非常 严重的风险 偏见 , 严重 不精确	我们非常不确定 如果有效果 系统的 皮质类固醇对 机械 通风。
长度 留在 医院 (ARDS, RCT, 间接)	测量 : 天 规模 : - 越低越好 基于来自的数据 344 名参与者 4 研究 ¹⁶	26.4 中位数 区别 : MD 8.1 更低 (CI 95% 降低 12.98 - 3.12 降低)	18.3 中位数	非常低 由于严重 偏见的风险 , 非常严重 间接性 ¹⁷	我们非常不确定 的影响 系统 皮质类固醇对 医院长度 stay

1. 未定义
2. 辅助参考资料 [52]。
3. 偏倚风险 : 非常严重。存在指示偏倚的高风险 ; 不一致性 : 严重。一些研究中呈现了未调整的 *odds ratio* 估计值 , 而不同研究中死亡的定义各不相同 ;
4. 系统审查。基线 / 比较器用于干预的参考控制臂。支持参考 [52]。
5. 偏见风险 : 非常严重。不一致 : 严重。
6. 系统审查。基线 / 比较没有可用的研究。支持参考文献 [51]。
7. 间接性: 严重。兴趣人群与研究人群的差异 ; 间接
来自 COVID 19 和非 COVID 19 ARDS 的证据适用于流感人群
8. 系统审查。基线 / 比较器用于干预的参考控制臂。支持参考 [52]。
9. 偏见风险 : 非常严重。不一致 : 严重。
10. 未定义
11. 偏倚风险 : 非常严重。高适应症偏倚风险 ; 不精确 : 严重。所有研究中使用的未调整比值比 ;
12. 偏倚风险 : 非常严重。高适应症偏倚风险 ; 不精确 : 严重。仅来自一项研究的数据 ;
13. 系统审查。基线 / 比较器用于干预的参考控制臂。支持参考 [52]。
14. 偏倚风险 : 非常严重。不一致性 : 严重。(一些研究中呈现了未经调整的医院获得性感染的比值比估计值 , 而不同研究中医院获得性感染的定义存在差异)
15. 估计值无法合并 , 因此表示为提取的赔率比的范围
16. 系统性回顾。基线/对照组 : 作为干预措施参照的对照组。支持参考文献[51]。17. 偏差风险 : 严重。
不一致性 : 非常严重。

参考文献 [52 - 54]

8.2. 2 大环内酯

有条件的建议

在怀疑或确诊为严重流感病毒感染的患者中，我们
建议不要使用大环内酯 (有条件推荐，质量很低的证据)。

- 该指南指出，这是一项关于在严重流感病毒感染中将大环内酯抗生素作为免疫调节疗法使用的建议。它不涉及在疑似或确诊的严重流感中将大环内酯抗生素作为细菌共感染的治疗方法使用。

8.2. 2.1 决定证据

好处和危害

净收益小，或替代方案之间差异不大

在严重流感病毒感染患者中，麦罗类抗生素治疗是否能增加或减少住院时间、死亡率或不良事件尚不确定。

治疗使用大环内酯类药物（包括阿齐霉素）与心电图上的QRS波群复极化延长和QT间期延长相关，增加了发展为心脏节律紊乱的风险。 *尖端扭转 [55]*。

GDG注意到世界卫生组织（WHO）提供了关于抗生素管理的指导，并建议将抗生素的使用限制在可能有临床益处的情况下。重要的是，WHO将大环内酯类抗生素阿奇霉素和红霉素分类为“观察”类抗生素。观察类抗生素具有更广泛的抗菌谱，通常成本更高，并且仅推荐作为严重临床表现患者的首选选项或当病原体更有可能耐药时的感染治疗选项。 [56]。

证据的确定性

非常低

基于一项包含50名参与者的少量研究，住院时间、死亡率和不良事件的证据确定性被评定为非常低。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*)，GDG推断，大多数了解情况的严重流感病毒感染患者会选择不使用大环内酯类抗生素作为辅助免疫调节疗法。

推荐不进行治疗反映了在任何益处高度不确定的情况下避免治疗的高度价值。条件性推荐反映了证据的极低确定性，并承认不同患者的价值观和偏好会有所不同，同时一些患者可能会选择在仍有重要益处可能性的情况下接受治疗。

资源和其他考虑因素

重要的负面问题

可接受性和可行性

大环内酯类抗生素口服制剂在全球范围内广泛可用，而静脉注射制剂可能不如口服制剂普遍。GDG注意到世卫组织已提供了关于抗菌管理的指导，并建议限制抗生素的使用，仅在预期能产生临床益处时才使用。

8.2. 2.2 理由

GDG推断，在严重流感病毒感染情况下，辅助治疗减少死亡率的最小重要差异或阈值为降低0.3%，并使住院时间缩短1天。

GDG推断，在任何益处的高度不确定性情况下，大多数患者会拒绝接受干预措施。由于证据表明大环内酯类抗生素作为辅助疗法的效果不明确，如果GDG关于患者价值观和偏好的推断是准确的，大多数充分知情的患者不会选择使用大环内酯类药物作为严重流感病毒感染的辅助疗法。鉴于大环内酯类药物可能增加或减少住院时间、ICU入住率或死亡率的不确定性，因此做出了有条件不推荐使用大环内酯类药物的建议。

条件性推荐反映了证据的极低确定性，并承认不同患者的价值观和偏好会有所不同，同时一些患者可能会选择在接受治疗时仍有重要获益的可能性。

8.2. 2.3 Summary

专门为此 GDG 委托对 RCT 进行系统审查 [19]。

表8.7 麦考利霉素与标准护理在疑似或确诊严重流感病毒感染患者中研究发现的总结

结果 时间框架	研究结果和 测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		Standard care	大环内酯类		
死亡率	相对风险 (CI 95% 不可计算) 基于来自的数据 50 名参与者 1 研究	30 per 1000	per 1000	非常低	太少了 谁经历过 死亡率，到 确定是否 大环内酯制成 差异
		差异：每 1000 人少			
死亡率 (人畜共患)	相对风险 (CI 95% 不可计算) 基于来自的数据 50 名参与者 1 研究	387 per 1000	per 1000	非常低	太少了 谁经历过 死亡率，到 确定是否 大环内酯制成 差异
		差异：每 1000 人少			
不利 事件	相对风险：1.13 (CI 95% 0.52 - 2.44) 基于来自的数据 50 名参与者 1 研究	320 per 1000	362 per 1000	非常低 由于 极端 严重 不精确	我们不确定 是否大环内酯类 增加或 减少不利 事件
		差异：每 42 个 1000 (CI 95% 以下 154 - 461 以上)			1
长度 留在 医院	测量：天 Scale: - highbetter 基于来自的数据 50 名参与者 1 研究	4.8 中位数	4.5 中位数	非常低 由于 极端 严重 不精确	我们不确定 是否大环内酯类 增加或减少 逗留时间 医院
		差异：MD 0.3 更低 (CI 95% 低 1.4 - 高 0.8)			2

1. 不精确：极其严重。置信区间宽，患者数量少，仅来自一项研究的数据；

2. 不精确：极其严重。置信区间宽，患者数量少，仅来自一项研究的数据。

参考文献 [57]

8.2. 3 mTOR 抑制剂

有条件的建议

在怀疑或确诊为严重流感病毒感染的患者中，我们
建议不施用 mTOR 抑制剂（有条件推荐，非常低质量的证据）。

8.2. 3.1 决定证据

好处和危害

净收益小，或替代方案之间差异不大

在因季节性流感感染导致严重流感病毒感染的患者中，使用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）抑制剂减少死亡率或不良事件（包括呼吸机相关性肺炎）的情况尚不确定。

证据的确定性

非常低

基于一项包含38名患者的少量研究，证据的一致性被评为very low，对于死亡率以及如呼吸机相关肺炎等不良事件也是如此。其他结果尚无数据可用。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*)，GDG推断，大多数了解情况的严重流感病毒感染患者会选择不使用mTOR抑制剂作为辅助免疫调节治疗。

资源和其他考虑因素

重要问题或未调查的潜在问题

可接受性和可行性

mTOR抑制剂是用于癌症、自身免疫疾病治疗以及预防肾移植排斥反应的口服药物，但在许多地区或医院可能并不普遍可用。

8.2. 3.2 理由

GDG推断，在严重流感病毒感染情况下，辅助治疗降低死亡率的阈值或MID为降低死亡率0.3%，以及住院时间缩短1天。

GDG推断，在任何益处的高度不确定性情况下，大多数患者会拒绝接受干预措施，这与mTOR抑制剂作为辅助疗法所展示的证据一致。

如果GDG推断的患者价值观和偏好是准确的，那么在充分知情的情况下，大多数患者将不会选择mTOR抑制剂作为严重流感病毒感染的辅助免疫调节治疗。由于证据确定性极低，mTOR抑制剂增加或减少死亡率或不良事件（如呼吸机相关性肺炎）的风险，因此做出了有条件不推荐使用mTOR抑制剂的建议。

8.2. 3.3 Summary

专门为此 GDG 委托对 RCT 进行系统审查 [19]。

表8.8 mTOR抑制剂与标准护理在疑似或确诊严重流感病毒感染患者中研究发现的总结

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性证据	Summary
		Standard care	mTOR 抑制剂		
死亡率	相对风险：0.38 (CI 95% 0.12 - 1.2) 基于来自的数据 38 名参与者 1 研究	421 per 1000	160 per 1000	非常低 由于极端严重 不精确 ¹	我们不确定 是否 mtor 抑制剂增加 或减少 死亡率
		差异：每少 261 1000 (CI 95% 以下 370 - 以上 84)			
不利事件 (呼吸机 相关 肺炎)	相对风险：0.5 (CI 95% 0.15 - 1.71) 基于来自的数据 38 名参与者 1 研究	316 per 1000	158 per 1000	非常低 由于极端严重 不精确 ²	我们不确定 是否 mtor 抑制剂增加 或减少不利 事件 (呼吸机 相关 肺炎)
		差异：每个减少 158 1000 (CI 95% 少 269 - 多 224)			

1. 不精确性：极为严重。广泛的置信区间，患者数量较少，仅来自一项研究的数据；2. 不精确性：极为严重。患者数量较少，广泛的置信区间，仅来自一项研究的数据。

参考文献 [58]

8.2. 4 NSAIDs

有条件的建议

在怀疑或确诊为严重流感病毒感染的患者中，我们
建议不使用 NSAIDs (有条件推荐，质量很低的证据)。

- GDG指出，NSAIDs可以用于流感病毒感染患者的症状管理（如发热、疼痛控制），但在严重流感患者中应谨慎使用，因为其他并发症可能会影响其使用。

8.2. 4.1 决定的证据

好处和危害

净收益小，或差异小
在备选方案之间

在严重流感病毒感染患者中，使用非甾体抗炎药（NSAIDs）是否能减少住院时间、ICU入住率或死亡率仍存在很大的不确定性。没有直接证据表明NSAIDs对不良事件的影响。

证据的确定性

非常低

基于一项包含120名参与者的研究，住院时间、ICU入院和死亡率证据的确定性被评定为非常低。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*)，根据GDG的推断，大多数了解情况的严重流感病毒感染患者会选择不使用非甾体抗炎药进行辅助免疫调节治疗。

推荐不进行治疗反映了在高不确定性或无明显益处时避免治疗的高度价值。条件性推荐反映了证据的极低确定性，并承认不同患者的价值观和偏好会有所不同，且

当重要获益的可能性仍然存在时，一些人可能会选择接受治疗。

资源和其他考虑因素

推荐的替代方案没有重要问题

可接受性和可行性

非甾体抗炎药 (NSAIDs) 在全球范围内广泛可用并用于解热和抗炎作用。NSAIDs 可供口服和静脉注射使用。

8.2. 4.2 理由

GDG推断，在严重流感病毒感染情况下，辅助治疗减少死亡率的最小重要差异或阈值为降低0.3%，以及住院时间缩短1天。

NSAIDs辅助免疫调节治疗对严重流感病毒感染患者 Mortality 和住院时长的估计效果被判定为极低 certainty。

GDG推断，在任何益处的高度不确定性情况下，大多数患者会拒绝接受干预措施，因为证据表明NSAIDs作为辅助疗法使用时存在这种不确定性。如果GDG关于患者价值观和偏好的推断是准确的，那么大多数充分知情的患者将不会选择使用NSAIDs作为严重流感病毒感染的辅助疗法。由于存在不确定性，即NSAIDs可能增加或减少住院天数、ICU入院或死亡率，因此做出了有条件不推荐使用NSAIDs的建议。

条件性推荐反映了证据的非常低的确定性，并承认患者的价值观和偏好会有所不同，同时承认一些患者可能在仍有重要益处可能性的情况下选择接受治疗。

8.2. 4.3 Summary

专门为此 GDG 委托对 RCT 进行系统审查 [19]。

表8.9 对疑似或确诊严重流感病毒感染患者进行非甾体抗炎药 (NSAID) 与标准护理比较的研究总结

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性证据	Summary
		Standard care	NSAID		
死亡率	相对风险 : 0.44 (CI 95% 0.19 - 0.99) 基于来自的数据 120 名参与者 1 研究	30 per 1000 差异 : 每个减少 17 个 1000 (CI 95% 减少 24 - 减少 0)	13 per 1000	非常低 由于非常严重 不精确, 严重的风险 bias ¹	我们不确定 是否 NSAIDs 增加或减少 死亡率
死亡率 (人畜共患)	相对风险 : 0.44 (CI 95% 0.19 - 0.99) 基于来自的数据 120 名参与者 1 研究	387 per 1000 差异 : 每个减少 217 1000 (CI 95% 少 313 - 少 4)	170 per 1000	非常低 由于非常严重 不精确, 严重的风险 bias ²	我们不确定 是否 NSAIDs 增加或减少 死亡率
Admission 到 ICU	相对风险 : 0.92 (CI 95% 0.46 - 1.86) 基于来自的数据 120 名参与者 1 研究	217 per 1000 差异 : 每个减少 17 个 1000 (CI 95% 少 117 - 多 187)	200 per 1000	非常低 由于严重的风险 偏见 , 非常 严重 不精确 ³	我们不确定 是否 NSAIDs 增加或减少 入住 ICU
长度 留在 医院	测量 : 天 规模 : - 高更好 基于来自的数据 120 名参与者 1 研究	9.5 Mean 差异 : MD 0.2 更低 (CI 95% 低 1.5 - 高 1.1)	9.3 Mean	非常低 由于严重的风险 的偏见。由于 非常严重 不精确。 ⁴	我们不确定 是否 NSAIDs 增加或减少 逗留时间 医院

1. 选择偏倚风险 : 严重。由于试验数据未公布且未在临床试验.gov等公共仓库中可用 ; 不精确性 : 严重。患者数量较少 , 仅有一项研究的数据 ,

宽大的置信区间 ; 2. 偏差风险 : 严重。由于试验数据未公开且无法从临床试验.gov等公共仓库获取 ; 不精确性 : 非常严重。患者数量较少 , 仅有一项研究的数据 , 置信区间宽大 , 仅有一项研究的数据 , 仅有一项研究的数据 , 仅有一项研究的数据 ; 3. 偏差风险 : 严重。不精确性 : 非常严重。4. 偏差风险 : 严重。不精确性 : 非常严重。

参考文献 [59]

8.2. 5 被动免疫治疗

有条件的建议

在怀疑或确诊为严重流感病毒感染的患者中，我们

建议不要给予被动免疫治疗（有条件推荐，非常低质量到中等质量的证据）。

8.2. 5.1 决定证据

好处和危害

在严重流感病毒感染患者中，被动免疫治疗作为辅助免疫调节治疗可能对住院时间、严重不良事件和死亡率几乎没有影响。至于被动免疫治疗是否减少ICU入院率，尚存在很大的不确定性。

证据的确定性

证据总结基于619名患者的5项研究（涉及死亡率）和259名患者的3项研究（涉及住院天数）。严重不良事件的证据确定性被评为中等，住院天数的证据确定性被评为低，ICU入院的证据确定性被评为非常低。由于季节性流感导致的死亡率的证据确定性被评为低，而由于人畜共通流感导致的死亡率的证据确定性被评为非常低。

价值观和偏好

应用商定的价值观和偏好（请参阅 *Section 11.2*），GDG推断，大多数了解情况的严重流感病毒感染患者（由于季节性或人畜共通流感引起）会选择不使用被动免疫疗法作为辅助免疫调节治疗。

资源和其他考虑因素

可接受性和可行性

被动免疫疗法通过静脉输液给予。被动免疫疗法不是标准化产品，在不同管辖区域可能存在差异，并且并非所有医院都能提供。使用被动免疫疗法可能会占用本可用于其他有益治疗的资源。

8.2. 5.2 理由

GDG推断，在严重流感病毒感染情况下，使用被动免疫疗法作为辅助免疫调节治疗的阈值标准是降低死亡率0.3%。

GDG推断，对于严重流感病毒感染，使用被动免疫疗法作为辅助免疫调节治疗的阈值标准是住院时间缩短1天。而对于季节性流感，被动免疫疗法作为辅助免疫调节治疗对住院时长的影响估计为减少2.2天，且证据等级被判断为低 certainty。

如果关于患者价值和偏好的GDG推断是准确的，大多数充分知情的患者将不会选择被动免疫疗法作为严重流感病毒感染的辅助免疫调节治疗。由于现有证据的确定性较低，被动免疫疗法可能对缩短住院时间有一定影响，但对其对降低重症监护病房入住率和死亡率的影响尚不确定，因此不建议使用被动免疫疗法。鉴于对资源的高度利用以及不确定或潜在益处的存在，做出了这一有条件不推荐使用的建议。

8.2. 5.3 Summary

专门为此 GDG 委托对 RCT 进行系统审查 [19]。

表8.10 疑似或确诊严重流感病毒感染患者被动免疫治疗与未进行被动免疫治疗总结

结果 时间框架	研究结果和 测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		无被动 免疫 治疗	被动 免疫 治疗		
死亡率	相对风险：0.91 (CI 95% 0.48 - 1.72) 基于来自的数据 619 名与会者 5 研究	30 per 1000	27 per 1000	Low 由于非常 严重 不精确	1 被动免疫 治疗可能有 很少或没有 差异 死亡率
		差异：每个少 3 个 1000 (CI 95% 减少 16 - 22 更多)			
死亡率 (人畜共患)	相对风险：0.91 (CI 95% 0.48 - 1.72) 基于来自的数据 619 名与会者 5 研究	300 per 1000	273 per 1000	非常低 由于极端 严重 不精确	2 被动免疫 治疗死亡率 不确定。
		差异：每个减少 27 个 1000 (CI 95% 减少 156 - 增加 216)			
Admission 到 ICU	相对风险：3.77 (CI 95% 0.2 - 70.4) 基于来自的数据 78 参与者 1 研究	0 per 1000	59 per 1000	非常低 由于极端 严重 不精确	3 我们不确定 是否被动 免疫治疗 增加或 减少入场 到 ICU
		差异：每个 59 更多 1000 (CI 95% 30 以下 - 140 以上)			
严重 adverse 事件	相对风险：0.82 (CI 95% 0.55 - 1.23) 基于来自的数据 604 参与者 4 研究	233 per 1000	191 per 1000	Moderate 由于严重 不精确	4 被动免疫 治疗可能 有很少或没有 差异 严重不良 事件
		差异：每减少 42 1000 (CI 95% 105 以下 - 54 以上)			
长度 留在 医院	测量：天 Scale: - highbetter 基于来自的数据 259 名参与者 3 研究	5.5 中位数	3.3 中位数	Low 由于非常 严重 不精确	5 被动免疫 治疗可能 缩短的长度 住院
		差异：MD 2.2 更低 (CI 95% 低 6.2 - 高 1.9)			

1. 不一致性：不严重。点估计值差异较大；精确性：非常严重。宽泛的信任区间，患者数量较少；

2. 不一致性：不严重。点估计值差异较大；精确性：非常严重。宽泛的信任区间，患者数量较少；

3. 精确性：极其严重。宽泛的信任区间，患者数量较少，仅有一项研究的数据；

4. 精确性：严重。宽泛的信任区间；

5. 精确性：严重。患者数量较少。

参考文献 [60 - 64]

9. 在接触流感病毒但没有感染的人中预防流感的抗病毒药物

9.1 接触季节性流感病毒的人

9.1. 1 接触季节性流感的人的 Baloxavir

有条件的建议

对于无症状人员，如果他们感染流感可能会面临极高的严重疾病风险且暴露于 **季节性流感病毒** 在前 2 天，我们 **建议服用巴洛沙韦** (有条件推荐，中等质量证据)。

- 抗病毒暴露后预防不替代流感疫苗接种。
- 极高风险患者是指85岁以上的患者（无论是否有严重疾病的风险因素），以及具有多个风险因素的较年轻患者。

9.1. 1.1 决定的证据

好处和危害	净收益小，或差异小 在备选方案之间
对于无症状的人，如果他们患上流感和暴露于 季节性流感病毒 在过去的48小时内，baloxavir治疗可能将实验室确诊的症状性流感风险降低约5%，但对其死亡率几乎没有或没有影响。现有证据中没有关于baloxavir是否能减少住院率的信息。baloxavir很可能不会增加不良事件。	
证据的确定性	Moderate
预防实验室确诊的流感症状、死亡和严重不良事件的证据确定性被评价为中等水平。	

价值观和偏好

没有实质性的可变性

预期

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*), GDG推断, 在过去48小时内接触过季节性流感病毒感染的极高风险且非常了解情况的患者中, 大多数会选择使用巴洛沙韦。

该小组认为, 对于极高风险在患流感时发展为严重疾病的患者而言, 他们认为将出现症状性流感的概率从8%降低到3%, 即绝对减少5%是非常重要的。尽管任何降低严重流感概率的减少都将非常小。

资源和其他考虑因素

重要问题或未调查的潜在问题

巴洛沙韦用于预防流感病毒感染是一种单次口服剂量的药物, 相比需要更长时间给药的抗病毒药物, 它在顺应性方面具有优势。巴洛沙韦在全球范围内的可获得性有限。

巴洛沙韦不太可能对所有愿意接受该药物治疗的个体都可用。这进一步强调, 在许多或大多数情况下, 巴洛沙韦的使用应仅限于那些在暴露于流感病毒后发展为严重疾病风险极高的个体。

获得治疗

由于成本和供应问题, 低收入和中等收入国家 (LMICs) 的准入障碍可能会变得相当严峻。社会经济地位较低的人群往往难以获得服务, 包括诊断测试和治疗, 因此也难以获得相应的干预措施。如果这些环境中占优势的患者接受了干预, 这可能会加剧健康不平等。重要的是, 各国应将流感预防临床护理路径整合到为极高度风险患者提供护理的部分卫生系统中 (即, 初级保健、养老院)。

The recommendations should提供刺激, 以动员所有可能的机制改善干预措施的全球可及性。各国可能需要根据自身情况采取具体措施。

考虑可用资源制定他们的指南，并相应地确定治疗方案的优先级。

9.1. 1.2 理由

GDG 推断，在严重疾病的极高风险人群中，使用 baloxavir 预防实验室确认的有症状的流感感染的阈值将绝对减少 5 %。也就是说，典型的患者，如果他们发展为流感，则处于严重疾病的极高风险，会认为超过 5% 的效果是重要的，而低于 5% 的效果是不重要的。尽管这 5% 的减少将导致严重感染的发生率仅极小的减少。

绝对效应估计值为每1000人中44人（4.4%），95%置信区间在1.6%到6.0%之间。因此，点估计值接近具有重要意义边界，且置信区间包括了具有重要意义和不重要意义的效果。有中等确定性的证据表明，巴洛沙韦对不良事件的影响很小或没有影响。

GDG 考虑到 baloxavir 并未广泛可用。这些因素以及严重感染减少幅度非常低，是导致有条件推荐的原因。

9.1. 1.2. 1 适用性

孕妇和产后妇女若感染季节性流感病毒且有极高风险发展为严重疾病，则可以考虑使用能够降低疾病进展风险的药物。然而，巴洛昔韦并未正式在妊娠期间进行测试，关于该药物在孕妇及胎儿中可能产生的不良影响的担忧随即产生。因此，GDG（指导委员会）得出结论，在获得更多关于安全性的证据之前，不应给予孕妇或产后妇女巴洛昔韦。在这种情况下，该亚群体有其他替代方案可用，如神经氨酸酶抑制剂。

青少年参与了部分试验；对于这一人群，可以考虑使用预防性 baloxavir。需要注意的是，baloxavir 试验中未包括年轻儿童和婴儿。在这种情况下，对于这一亚人群有其他替代方案可用，例如对极高认为有疾病进展风险的年轻儿童可以使用神经氨酸酶抑制剂。

9.1. 1.3 实用信息

9.1. 1.3. 1 路线、剂量和持续时间

基于体重, Baloxavir 以单剂量口服给药, 参见表 9.1。

表 9.1 按重量计算的巴洛沙韦剂量

体重	巴洛沙韦的剂量
< 20 kg	2 mg / kg(作为悬浮液)
20 公斤至 79 公斤	40 毫克(片剂)
80 公斤及以上	80 毫克(片剂)

应尽早进行预防，并在症状发作后 2 天内进行。

儿童: 巴洛沙韦马波西尔已在临床治疗试验中研究过，用于年龄大于5岁的患者，且患者的不良事件与成人报告的情况相似。 [27]。然而，对于 ≤ 5 岁的患者，可用的数据有限 [28]。巴洛沙韦在 1 岁以下儿科患者中的药代动力学尚未确定 [25]。

9.1. 1.3. 2 其他注意事项

怀孕： 由于缺乏治疗孕妇和产后妇女的安全性和有效性数据，巴洛昔韦目前不推荐用于孕妇。 [26]。

免疫功能低下患者： 巴洛沙韦可能会增加抗病毒耐药性产生的风险，因此不建议在免疫受损患者中使用。

9.1. 1.4 Summary

巴洛沙韦的NMA（网络元分析）基于一项RCT（随机对照试验），该试验纳入了749名接触季节性流感的参与者。该试验评估了抗病毒药物作为季节性或大流行流感的暴露后预防措施的效果。本研究使用的巴洛沙韦的各项特征、偏倚风险评级以及按结果划分的效果估计均已发表。 [65]。

对于暴露于季节性流感的参与者，GRADE摘要表展示了与安慰剂相比，巴洛沙韦在主要结果方面相对和绝对效果的比较，包括基于网络元分析（NMA）的确定性评级。

亚组分析

GDG 要求进行六个预先指定的亚组分析：

- 流感病毒类型：大流行流感 vs. 季节性流感 vs. 动物源性流感；
- 年龄：小于2岁的婴幼儿 vs. 2至12岁的儿童 vs. 65岁及以上的老年人；
- 暴露状态：无保护暴露 vs. 有保护暴露（佩戴口罩 vs. 未佩戴口罩）；
- 接触感染源：人类来源 vs. 动物来源；
- 疫苗接种状态：已接种疫苗 vs. 未接种疫苗；
- 高风险发展为严重疾病患者 vs. 低风险患者 – 包括：
 - 妊娠妇女或产后2周内的女性；
 - 体重指数（BMI）大于40的肥胖患者；
 - 具有潜在健康状况的患者 – 包括慢性呼吸系统疾病、心血管疾病患者；
 - 免疫抑制患者。

没有足够的数据来告知任何预先指定的亚组分析。

表9.2 baloxavir与安慰剂在无症状人员中的研究总结，这些人员面临极高的严重疾病风险，并且暴露于季节性流感病毒中。

结果 时间框架	研究结果和 测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		安慰剂	巴洛沙韦		
Lab- 已确认 症状 tic 流感	相对风险：0.43 (CI 95% 0.23 - 0.79) 基于来自的数据 749 名参与者 1 研究	78 per 1000	34 per 1000	Moderate 由于严重 不精确 ¹	Baloxavir 可能 减少实验室 - 已确认 症状 流感
		差异：每个减少 44 1000 (CI 95% 减少 60 - 减少 16)			
Admission 去医院	无 RCT 数据 (CI 95% 不可计算)				Baloxavir 很少或 没有影响 入场 医院由于 基线风险 低于 最小重要 差异。

死亡率	风险差异 (CI 95% 不可计算) 基于来自的数据 749 名参与者 1 研究	差异：减少 0.0 (CI 95% 少 5.0 - 多 5.0)	Moderate 由于严重 不精确 ²	Baloxavir 可能有 对 死亡的风险
不利 事件 与 药物	相对风险：1.17 (CI 95% 0.4 - 3.45) 基于来自的数据 749 名参与者 1 研究	36 per 1000 差异：每个 6 个以上 1000 (CI 95% 减少 22 - 88 更多)	Low 由于严重 偏见的风险， 严重 不精确 ³	Baloxavir 可能有 很少或没有 上的差异 不良发生率 与相关的事件 药物
严重 adverse 事件	风险差异 (CI 95% 不可计算) 基于来自的数据 749 名参与者 1 研究	差异：减少 3.0 (CI 95% 减少 10.0 - 5.0 更多)	Moderate 由于严重 偏见风险 ⁴	Baloxavir 可能不会 增加的风险 严重不良 事件。

1. 不精确性：严重。2. 不精确性：严重。广泛的置信区间；3. 潜在偏倚风险：严重。不精确性：严重。广泛的置信区间；4. 潜在偏倚风险：严重。

参考资料 [66]

在未暴露于季节性流感的严重疾病风险极高的人群中，Baloxavir

有条件的建议

对于无症状人员，如果他们感染流感后不会面临极高严重疾病风险且未暴露于季节性流感病毒在前2天，我们建议不要服用巴洛沙韦(有条件推荐，中等质量证据)。

9.1. 1.5 决定的证据

好处和危害	净收益小，或小 替代品之间的区别
对于无症状的人，如果他们患上流感和暴露于季节性流感病毒在过去的48小时内，巴洛沙韦治疗可能将实验室确认的症状性流感风险降低约5%，并对死亡率几乎没有或没有影响。现有的证据中没有关于巴洛沙韦是否会导致住院率降低的信息。巴洛沙韦可能不会增加不良事件。	
证据的确定性	Moderate
预防实验室确诊的流感症状、死亡和严重不良事件的证据 certainty 评分为中等。	
价值观和偏好	没有实质性的可变性 预期
应用商定的价值观和偏好(请参阅 Section 11.2，GDG推断，在过去48小时内接触过季节性流感病毒且未处于严重疾病极高风险的大多数知情患者会选择不使用巴洛沙韦。	
鉴于任何减少严重流感发生的可能性都非常小，专家组认为，对于大多数患者而言，如果他们感染流感，不太可能发展为严重疾病，那么他们可能会认为绝对减少5% (从8%降至3%) 流感发生率是不重要的。	

资源和其他考虑因素

重要问题或潜在问题

未调查的问题

巴洛沙韦用于预防流感病毒感染的治疗方案为单次口服剂量，相较于需要更长疗程的抗病毒药物，这种方案在依从性方面具有优势。巴洛沙韦在全球范围内的可获得性有限。

巴洛韦拉病毒（巴洛昔韦）不太可能对所有愿意选择接受该药物治疗的个体都可用。这进一步强调，在许多或也许大多数情况下，巴洛韦拉病毒的使用应限于高风险群体。**严重疾病的风险极高** 如果他们在接触后患上流感。

如果处于有利地位而不是处于极高风险的人接受干预，这可能会加剧健康不平等。

9.1. 1.6 理由

GDG推断，对于非极高风险患者预防实验室确诊的流感症状性感染使用baloxavir的阈值为绝对减少5%。然而，小组认为，大多数非极高认为如果患流感，绝对减少5%（8%至3%）的流感发病率对他们来说不重要，因为任何随后减少严重流感发生的可能性都非常小。与此推断一致，我们有中等确定性的证据表明，baloxavir并未降低死亡风险到典型患者会认为重要的程度。这也是为什么建议不对这一组患者使用该药物的原因。

然而，GDG 认识到，风险极低的患者发生流感并发症的可能性非常小。因此，不建议在这一患者群体中使用该药物。

然而，考虑到我们有中等程度的信心认为巴洛沙韦对不良事件几乎没有或没有影响，可能仍有一些患者认为严重流感的风险降低哪怕是非常小的部分也很重要。因此，给出了条件性推荐。

9.1. 1.7 Summary

baloxavir 的 NMA 由一项随机对照试验（RCT）提供信息，该试验招募了749名接触季节性流感的参与者。试验评估了抗病毒药物在暴露后预防流感的效果。

抗季节性或流感大流行引起的流感预防。关于-baloxavir在这里所使用的研究特征、偏倚风险评级和按结果的效果估计已发表。
[65] .

对于暴露于季节性流感的参与者，GRADE摘要表展示了与安慰剂相比，巴洛沙韦在感兴趣的结果上相对效果和绝对效果，并提供了基于网络meta分析（NMA）的确定性评级。

亚组分析

GDG 要求进行六个预先指定的亚组分析：

- 流感病毒类型：大流行性流感 vs. 季节性流感 vs. 动物源性流感；
- 年龄：小于2岁的婴幼儿 vs. 2-12岁儿童 vs. 65岁及以上老年人；
- 接触状态：无保护接触 vs. 有保护接触（戴口罩 vs. 不戴口罩）；
- 接触感染源：人类来源 vs. 动物来源；
- 疫苗接种状态：已接种 vs. 未接种；
- 高风险发展为严重疾病患者 vs. 低风险患者 – 包括：
 - 妊娠妇女或产后2周内的女性；
 - 体重指数(BMI)大于40的肥胖患者；
 - 患有潜在健康状况的患者 – 包括慢性呼吸系统疾病、心血管疾病患者；
 - 免疫抑制患者。

没有足够的数据来告知任何预先指定的亚组分析。

表9.3 baloxavir与安慰剂在无症状人员中的总结发现，这些人员不属于极高风险的严重疾病患者且暴露于季节性流感病毒中

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		安慰剂	巴洛沙韦		
Lab- 已确认 症状 c 流感	相对风险：0.43 (CI 95% 0.23 - 0.79) 基于来自的数据 749 名参与者 1 研究	78 per 1000	34 per 1000	Moderate 由于严重 不精确 1	Baloxavir 可能 减少实验室 - 已确认 症状 流感
		差异：每个减少 44 1000 (CI 95% 减少 60 - 减少 16)			
Admission to 医院	无 RCT 数据 (CI 95% 不可计算)				Baloxavir 很少或 没有影响 入场 医院由于 基线风险 低于 最小重要 差异。
死亡率	风险差异 (CI 95% 不可计算) 基于来自的数据 749 名参与者 1 研究	差异：减少 0.0 (CI 95% 少 5.0 - 多 5.0)		Moderate 由于严重 不精确 2	Baloxavir 可能有 对 死亡的风险
不利 事件 与 药物	相对风险：1.17 (CI 95% 0.4 - 3.45) 基于来自的数据 749 名参与者 1 研究	36 per 1000	42 per 1000	Low 由于严重 偏见的风险， 严重 不精确 3	Baloxavir 可能有 很少或没有 上的差异 不良发生率 与相关的事件 药物
		差异：每个 6 个以上 1000 (CI 95% 减少 22 - 88 更多)			
严重 adverse 事件	风险差异 (CI 95% 不可计算) 基于来自的数据 749 名参与者 1 研究	差异：减少 3.0 (CI 95% 减少 10.0 - 5.0 更多)		Moderate 由于严重 偏见风险 4	Baloxavir 可能不会 增加的风险 严重不良 事件。

1. 不精确性：严重。2. 不精确性：严重，置信区间广泛；3. 偏倚风险：严重。不精确性：严重，置信区间广泛；4. 偏倚风险：严重。
参考资料 [66]

9.1. 2 Laninamivir 在季节性流感暴露人群中的应用

有条件的建议

对于无症状人员，如果他们感染流感可能会面临极高的严重病情风险且暴露于 **季节性流感病毒** 在前 2 天，我们 **建议服用兰那米韦** (有条件推荐，中等质量证据)。

- 抗病毒暴露后预防不应替代流感疫苗接种。
- 极高风险患者是指85岁以上的患者（无论是否存在严重疾病的风险因素）或具有多个风险因素的较年轻患者。

9.1. 2.1 决定的证据

好处和危害

净收益小，或小
替代品之间的区别

对于无症状的人，如果他们患上流感和暴露于 **季节性流感病毒** 在过去的48小时内，laninamivir治疗可能将实验室确认的症状性流感风险降低约5%。然而，laninamivir对严重疾病发病率的风险减少幅度非常小，因为它对死亡率几乎没有或没有影响。目前可用的证据中没有关于laninamivir是否导致住院率降低的信息。

Laninamivir 可能对严重不良事件的风险影响很小或没有影响。

证据的确定性

Moderate

对于实验室确认的有症状的流感的预防，确定性的证据被评为中度。兰尼那米韦不能预防死亡率的确定性被评估为中度。没有关于兰尼那米韦是否能预防住院的可用数据。

严重不良事件证据的确定性被评为较低。

在接触流感病毒但没有感染的人中预防流感的抗病毒药物

价值观和偏好

没有实质性的可变性

预期

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*), GDG推断, 在过去48小时内暴露于季节性流感病毒的大多数了解情况的极高风险患者会选择使用兰尼氨韦。

该小组认为, 大多数高风险患者如果患上流感, 他们会觉得将症状性流感的发生概率从8%降低到3%, 即绝对减少5%, 是非常重要的。尽管这种严重流感发生率的小幅减少可能非常微小。

资源和其他考虑因素

重要问题或未调查的潜在问题

通过吸入给药 Laninamivir 2 天。

获得治疗

兰尼氨病毒 (laninamivir) 尚未广泛可用。由于成本和供应问题, 在低收入和中等收入国家 (LMICs), 获取该药物的障碍可能非常显著。社会经济地位较低的人群往往难以获得包括诊断测试和治疗在内的服务, 因此也难以获得干预措施。如果这些环境中的优势患者能够获得干预, 这可能会加剧健康不平等。重要的是, 各国应将流感预防临床护理路径整合到为极高风险患者提供护理的部分卫生系统中 (即, 初级保健、养老院等)。

建议应提供动力, 以调动所有可能的机制, 改善干预措施的全球可及性。各国可根据可用资源制定各自的指南, 并相应地优先考虑治疗选项。

9.1. 2.2 理由

GDG推断, 在极高风险人群预防实验室确诊的流感症状感染时使用兰那米韦的阈值为绝对减少5%。也就是说, 对于这类极有可能因流感发展成严重疾病的典型患者而言, 他们认为效果超过5%是重要的, 而低于5%则是不重要的。尽管如此,

事实上，这 5% 的减少将导致只有极小的减少严重感染的发生率。

绝对效应估计值为每1000例中44例（4.4%），95%置信区间在2.9%至5.5%之间。因此，点估计值接近具有重要意义的临界值，而95%置信区间同时包括了有影响和无影响的效果。现有证据表明，兰尼氨韦对不良事件的影响很小或几乎没有影响，证据的确定性为中等。

GDG 考虑到兰那米韦并不普遍可用，并且是通过吸入给药。这些考虑因素以及严重感染减少幅度非常低，是导致有条件推荐的原因。

9.1. 2.3 实用信息

兰尼氨韦的地理可用性有限。医务人员应咨询其国家监管机构以了解获批的患者年龄组和推荐的治疗剂量。

9.1. 2.3. 1 路线、剂量和持续时间

Laninamivir 给予吸入干粉作为 **单剂量**，基于体重，如下所示。

表 9.4 兰尼那米韦用于季节性流感暴露后的剂量

年龄组	暴露后的拉尼米韦剂量 预防季节性流感
成人	20 毫克，每日一次，持续 2 天
儿童 < 10 岁	20 毫克单剂量
儿童 ≥ 10 岁至 18 岁	20 毫克，每日一次，持续 2 天

治疗应尽早进行，并在症状发作后 2 天内进行。

9.1. 2.3. 2 其他注意事项

怀孕：怀孕期间使用的数据不足，无法告知使用风险评估。

哺乳期：怀孕期间使用的数据不足，无法告知使用风险评估。

药品和医疗器械局 (PMDA) 提供的可用药品许可申请包含关于动物研究、药代动力学、不良事件以及药物相互作用的额外详细信息。 [31].

9.1. 2.4 Summary

兰尼那韦的NMA (网络元分析) 基于三项随机对照试验 (RCTs), 共纳入了2593名季节性流感暴露参与者 (这些研究提供了对任何感兴趣结果的直接比较)。所有试验评估了抗病毒药物作为季节性或大流行性流感的暴露后预防措施的效果。本研究使用的兰尼那韦的各项研究特征、偏倚风险评级以及按结果计算的效果估计已发表。 [65, 67] .

对于暴露于季节性流感的参与者, GRADE摘要表展示了与安慰剂相比, 兰尼米韦在感兴趣的结果上相对效果和绝对效果, 并给出了基于网络meta分析 (NMA) 的确定性评级。

亚组分析

GDG 要求进行六个预先指定的亚组分析：

- 流感病毒类型：大流行流感 vs. 季节性流感 vs. 动物源性流感；
- 年龄：小于2岁的婴幼儿 vs. 2-12岁的儿童 vs. 65岁及以上的老年人；
- 接触状态：无保护接触 vs. 有保护接触（佩戴口罩 vs. 未佩戴口罩）；
- 接触感染源：人类来源 vs. 动物来源；
- 疫苗接种状态：已接种疫苗 vs. 未接种疫苗；
- 高风险重症患者 vs. 低风险患者：
 - 妊娠妇女或产后2周内的女性；
 - 体重指数（BMI）大于40的肥胖患者；
 - 存在基础健康状况的患者——包括慢性呼吸系统疾病、心血管疾病患者；
 - 免疫抑制患者。

没有足够的数据来告知任何预先指定的亚组分析。

表9.5 奈拉米韦与安慰剂在无症状人员中的研究总结，这些人员面临极高的严重疾病风险且暴露于季节性流感病毒之下

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		安慰剂	拉尼娜米韦		
Lab- 已确认 症状 c 流感	相对风险：0.43 (CI 95% 0.3 - 0.63) 基于来自的数据 2593 名参与者 3 研究	78 per 1000	34 per 1000	Moderate 由于严重 不精确 1	Laninamivir 可能 减少实验室 - 已确认 症状 流感
		差异：每个减少 44 1000 (CI 95% 减少 55 - 减少 29)			
Admission to 医院	无 RCT 数据 (CI 95% 不可计算)				Laninamivir 几乎没有 或对 入场 医院由于 基线风险 低于 最小重要 差异。
死亡率	风险差异：0.0 (CI 95% -0.01 - 0.01) 基于来自的数据 341 名参与者 1 研究	差异：每次少 0.0 1000 (CI 95% 少 11.0 - 多 11.0)		Moderate 由于严重 不精确 2	Laninamivir 可能 有很少或没有 对死亡率的影响。
不利 事件 与 药物	相对风险：1.4 (CI 95% 0.84 - 2.35) 基于来自的数据 2806 名参与者 3 研究	36 per 1000	50 per 1000	Moderate 由于严重 不精确 3	Laninamivir 可能 增加了 不良发生率 与相关的事件 药物
		差异：每增加 14 个 1000 (CI 95% 6 以下 - 49 以上)			
严重 adverse 事件	风险差异 (CI 95% 不可计算) 基于来自的数据 341 名参与者 1 研究	差异：每次少 0 1000 (CI 95% 少 11 - 多 11)		Low 由于严重 偏见的风险， 严重 不精确 4	Laninamivir 可能有 对 严重的风险 不良事件

1. 不精确性：严重。2. 不精确性：严重。3. 不精确性：严重。广泛的置信区间；4. 偏差风险：严重。参与者和人员未进行盲法处理/缺乏盲法处理，可能导致性能偏差；结局评估者未进行盲法处理/缺乏盲法处理，可能导致检测偏差；不精确性：严重。

参考文献 [68 - 70]

Laninamivir 在未暴露于季节性流感的严重疾病风险极高的人群中

有条件的建议

对于无症状人员，如果他们发展为流感且风险极高，且暴露于 季节性流感病毒 在前 2 天，我们 建议不要服用兰那米韦 (有条件推荐，中等质量证据)。

- 抗病毒暴露后预防不替代流感疫苗接种。
- 极高风险患者是指85岁及以上患者 (无论是否具有严重疾病的风险因素) 或具有多个风险因素的较年轻患者。

9.1. 2.5 决定的证据

好处和危害	净收益小，或小 替代品之间的区别
对于无症状人员，如果他们感染流感后风险较高的严重疾病的可能性不大且暴露于 季节性流感病毒 在过去的48小时内，laninamivir治疗可能将实验室确诊的症状性流感风险降低约5%。目前没有证据表明laninamivir能够降低死亡率。关于使用laninamivir预防住院的数据尚不可用。laninamivir可能对严重不良事件几乎没有影响或没有影响。	
证据的确定性	Moderate
证据的确定性被评定为中等水平，用于预防实验室确诊的症状性流感以及预防死亡，而对于严重不良事件，则为低水平。	
价值观和偏好	没有实质性的可变性 预期
应用商定的价值观和偏好 (请参阅 Section 11.2)，GDG 推断，大多数消息灵通的患者暴露于季节性	

在过去的48小时内感染流感病毒且不处于严重疾病极高风险的人群不应使用兰尼氨韦。

鉴于任何减少严重流感发生的可能性都非常小，小组认为，对于大多数患者而言，如果他们感染流感，不会出现严重疾病的风险非常低，那么他们认为绝对减少5%（从8%降至3%）流感发病率是不重要的。

资源和其他考虑因素

重要问题或潜在问题

未调查的问题

每天通过吸入施用兰那米韦, 持续 2 天。

兰那米韦不是广泛可用的。

9.1. 2.6 理由

GDG推断出对于预防实验室确诊的症状性流感感染患者使用兰那米韦的阈值。在**极高的风险**绝对减少5%。然而，专家组认为，大多数患者如果感染流感，风险并不处于极高的严重疾病风险中，他们可能会认为5%的绝对减少（即从8%降至3%）流感发病率对他们来说并不重要，因为任何随之而来的严重流感发生率的降低都将非常小。与此推断一致，我们有中等确定性的证据表明，兰尼氨韦不会降低死亡风险到一个典型患者会认为重要的程度。因此，建议不在此类患者群体中使用该药物。

然而，考虑到我们有中等确定性的证据表明兰尼氨韦对不良事件几乎没有或没有效果，可能仍有一些患者认为严重流感风险极小的降低是重要的。因此，给出了有条件推荐。

9.1. 2.7 Summary

兰尼氨韦的NMA（网络元分析）基于三项随机对照试验（RCTs），共纳入了2593名季节性流感暴露参与者（各研究提供了对任何感兴趣结果的直接比较）。所有试验评估了抗病毒药物作为季节性或大流行性流感的暴露后预防措施的有效性。本研究使用的兰尼氨韦的各项研究特征、偏倚风险评级及按结局的效果估计均已发表。[65]。

对于暴露于季节性流感的参与者，GRADE汇总结果表展示了与安慰剂相比，兰尼尼韦在感兴趣的结果上所表现出的相对效果和绝对效果，并提供了基于网络meta分析 (NMA) 的确定性评级。

亚组分析

GDG 要求进行六个预先指定的亚组分析：

- 流感病毒类型：大流行性流感 vs. 季节性流感 vs. 人畜共患流感；
- 年龄：<2岁婴幼儿 vs. 2-12岁儿童 vs. ≥65岁老年人；
- 接触状态：无保护接触 vs. 有保护接触（佩戴口罩 vs. 未佩戴口罩）；
- 接触感染源：人类来源 vs. 动物来源；
- 疫苗接种状态：已接种疫苗 vs. 未接种疫苗；
- 高风险发展为严重疾病患者 vs. 低风险患者 – 包括孕妇或产后2周内的女性；
- 肥胖（BMI > 40）；
- 存在基础健康状况的患者 – 包括慢性呼吸系统疾病、心血管疾病患者；
- 免疫抑制患者。

没有足够的数据来告知任何预先指定的亚组分析。

表9.6 奈米瑞韦与安慰剂在无症状人员中的研究总结，这些人员不是严重疾病风险极高的人群且暴露于季节性流感病毒

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		安慰剂	拉尼娜米韦		
Lab- 已确认 症状 c 流感	相对风险：0.43 (CI 95% 0.3 - 0.63) 基于来自的数据 2593 名参与者 3 研究	78 per 1000	34 per 1000	Moderate 由于严重 不精确 1	Laninamivir 可能 减少实验室 - 已确认 症状 流感
		差异：每个减少 44 1000 (CI 95% 减少 55 - 减少 29)			
Admission to 医院	无 RCT 数据 (CI 95% 不可计算)				Laninamivir 几乎没有 或对 入场 医院由于 基线风险 低于 最小重要 差异。
死亡率	风险差异：0.0 (CI 95% -0.01 - 0.01) 基于来自的数据 341 名参与者 1 研究	差异: 每次少 0.0 1000 (CI 95% 少 11.0 - 多 11.0)		Moderate 由于严重 不精确 2	Laninamivir 可能 有很少或没有 对死亡率的影响。
不利 事件 与 药物	相对风险：1.4 (CI 95% 0.84 - 2.35) 基于来自的数据 2806 名参与者 3 研究	36 per 1000	50 per 1000	Moderate 由于严重 不精确 3	Laninamivir 可能 增加了 不良发生率 与相关的事件 药物
		差异：每增加 14 个 1000 (CI 95% 6 以下 - 49 以上)			
严重 adverse 事件	风险差异 (CI 95% 不可计算) 基于来自的数据 341 名参与者 1 研究	差异: 每次少 0 1000 (CI 95% 少 11 - 多 11)		Low 由于严重 偏见的风险， 严重 不精确 4	Laninamivir 可能有 对 严重的风险 不良事件

1. 不精确性：严重。2. 不精确性：严重。3. 不精确性：严重。广泛的置信区间；4. 偏差风险：严重。参与者和人员未进行盲法处理/缺乏盲法处理，可能导致性能偏差；结果评估者未进行盲法处理/缺乏盲法处理，可能导致检测偏差；不精确性：严重。

参考文献 [68 - 70]

9.1.3 奥司他韦用于接触季节性流感的人

有条件的建议

对于无症状的人，他们在 **极高的风险** 如果他们患上流感和暴露于 **季节性流感病毒** 在前 2 天，我们 **建议服用奥司他韦** (有条件推荐，中等质量证据)。

- 抗病毒的暴露后预防并不替代流感疫苗接种。
- 极高风险患者是指85岁及以上且有或无严重疾病风险因素的患者 (详见相关章节)。 5.1 and 5.2) 或具有多种危险因素的年轻患者。

9.1.3.1 决定的证据

好处和危害

净收益小，或小
替代品之间的区别

对于无症状人员，无论其发展为流感时严重疾病的风险如何，以及无论其是否接触到 **季节性流感病毒** 在过去的48小时内，奥司他韦治疗可能将实验室确认的症状性流感风险降低约5%。然而，奥司他韦在减少严重疾病发生率方面的效果非常有限；提供的证据未能显示出其在住院或死亡率方面有可证实的降低作用。奥司他韦对不良事件的风险几乎没有或没有影响。

证据的确定性

High

证据的确定性被评估为高，用于预防实验室确诊的症状性流感、预防住院和死亡。对于严重不良事件，证据的确定性被评估为中等。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*)，GDG推断，在过去48小时内暴露于季节性流感病毒的大多数了解情况的极高风险患者会选择使用奥司他韦。

资源和其他考虑因素

推荐的替代方案没有重要问题

可接受性和可行性

通常情况下，成人和青少年预防季节性流感的奥司他韦常规疗程为每日口服75mg，连续10天。在评估此建议的许多临床试验中，都是采用这一剂量。如此长的疗程可能难以让某些患者坚持完成。

获得治疗

奥司他韦广泛可用，主要以通用制剂形式存在，并且导致不良药物反应的可能性较低。然而，在低收入和中等收入国家（LMICs），由于供应和其他获取障碍，其可及性仍可能面临挑战。经济和社会地位较低的人群往往更难以获得服务，包括诊断测试和治疗，因此也更难以获得干预措施。在这种情况下，如果优势患者能够获得这种干预，可能会加剧健康不平等。因此，各国应将临床护理路径整合到为极高风险患者提供护理的部分卫生系统中（如初级卫生保健、养老院）。

建议应提供动力，以调动所有可能的机制，改善干预措施的全球可及性。各国可根据可用资源制定各自的指南，并相应地优先考虑治疗方案。

9.1.3.2 理由

该小组认为，大多数在流感发展为严重疾病方面风险极高的患者会认为，将症状性流感发生的概率从8%降低到3%，即绝对减少5%，对他们来说非常重要。尽管这可能意味着严重流感发生率非常小的减少。GDG推断，对于典型患者而言，**在极高的风险** 严重的疾病，如果他们患上流感，将认为超过5%的影响是重要的，低于5%的影响是不重要的。

绝对效应估计值为每1000人中47人（4.7%），95%置信区间在3%到5.8%之间。因此，点估计值接近于具有实际意义的边界，且置信区间同时包含了有实际意义和无实际意义的值。

重要效应和不重要效应。此外，没有明显的死亡率或住院率影响的证据，以及奥司他韦广泛可用（主要以通用剂型存在），且引起不良药物反应的可能性较低，是提出有条件推荐的原因。

9.1.3.2.1 适用性

在中使用 **高危人群** 在规划卫生服务时，可以考虑将暴露于季节性流感的因素纳入考量，特别是在高风险人群可能暴露的环境中，如养老院或为85岁及以上患者及/或患有多种慢性疾病的人群提供初级保健服务的场所。

9.1.3.3 实用信息

9.1.3.3.1 途径、剂量和持续时间 —— 季节性流感的暴露后预防

奥司他韦根据年龄和体重口服给药，剂量如下。该药物有30毫克、45毫克和75毫克的胶囊剂型，以及用于重新配制的口服粉末剂型。

表 9.7 用于季节性流感暴露后预防的奥司他韦剂量

Age	体重	奥司他韦的剂量用于后 - 季节性暴露预防 流感
成年人和那些 13 岁及以上的人	> 40 kg	75 毫克，每日一次，持续 10 天
1 岁至 13 岁的儿童	10 公斤至 15 公斤	30 毫克，每日一次，持续 10 天
	> 15 公斤至 23 公斤	45 毫克，每日一次，持续 10 天
	> 23 公斤至 40 公斤	60 毫克，每日一次，持续 10 天
	> 40 kg	75 毫克，每日一次，持续 10 天
1 岁以下儿童		3 mg / kg，每日一次，持续 10 天

应尽早并在暴露后 2 天内进行预防。

9.1.3.3.2 剂量调整 - 季节性流感的暴露后预防

剂量调整建议用于13岁及以上且有中度或严重肾功能损害的成人和青少年，如下所示：

表 9.8 奥司他韦用于肾损害患者季节性流感暴露后预防的剂量

肌酐清除率 (mL / min)	暴露后奥司他韦的剂量 预防季节性流感
> 60	75 毫克 ， 每日一次
> 30 to 60	30 毫克 ， 每日一次
> 10 to 30	30 毫克每第二天
≤ 10	不推荐。没有可用数据
血液透析患者	每秒血液透析后 30 毫克 会话
腹膜透析患者	30 毫克 ， 每周一次

在小于13岁且肾功能受损的患者中，缺乏足够的临床数据以提供任何剂量建议。

9.1. 3.3. 3 其他注意事项

怀孕： 观察研究显示，在孕早期（超过1000例暴露结果）使用奥司他韦的情况下，该药物在怀孕期间是安全的，未发现致畸或胎儿/新生儿毒性。当使用药物的潜在益处大于对孕妇或胎儿的潜在风险时，可以向孕妇提供奥司他韦。 [34] .

哺乳期： 有限的信息可用。制造商建议，在明确对哺乳期母亲有潜在益处的情况下，可以考虑使用奥司他韦 (oseltamivir) 。

奥司他韦可以通过口腔-胃管或鼻-胃管给予插管患者，并且吸收良好，但禁用于存在吸收不良、胃滞留、肠梗阻或胃肠出血的患者。

制造商的产品特性摘要包含有关动物研究和药代动力学、不良事件及药物相互作用的额外细节。 [37] .

9.1. 3.4 Summary

奥司他韦的NMA（网络meta分析）基于六项随机对照试验（RCTs），共纳入了3856名接触季节性流感的参与者（这些研究提供了对任何感兴趣结果的直接比较）。其中两项试验评估了抗病毒药物作为季节性或大流行性流感（如与实验室确诊流感患者或流感样病例密切接触）的暴露后预防措施，另外四项试验评估了对未明确定义暴露状态的人群进行抗病毒预防或预暴露预防。

用于此处的奥司他韦研究，在流感治疗背景下，已按结局发表了研究特征、偏倚风险评级和效应估计。 [65] .

对于暴露于季节性流感的参与者，GRADE汇总发现表格展示了奥司他韦与安慰剂相比在主要结果上的相对效果和绝对效果，并提供了基于网络Meta分析的确定性评级。

亚组分析

GDG 要求进行六个预先指定的亚组分析：

- 流感病毒类型：大流行流感 vs. 季节性流感 vs. 动物源性流感；
- 年龄：小于2岁的婴幼儿 vs. 2至12岁的儿童 vs. 65岁及以上的老年人；
- 接触状态：无保护接触 vs. 有保护接触（佩戴口罩 vs. 未佩戴口罩）；
- 接触感染源：人类来源 vs. 动物来源；
- 疫苗接种状态：已接种疫苗 vs. 未接种疫苗；
- 高风险重症患者 vs. 低风险患者——包括：
 - 妊娠妇女或产后2周内的女性；
 - 体重指数（BMI）大于40的肥胖患者；
 - 存在潜在健康状况的患者——包括慢性呼吸系统疾病、心血管疾病患者；
 - 免疫抑制患者。

充足的数据不足以支持对任何预定亚组分析进行评估。所有研究均涉及季节性流感。研究中未纳入儿童，也未报告其暴露状态、感染源暴露情况或疫苗接种状态。研究中未纳入重症或危重症患者。

表9.9 oseltamivir与安慰剂在无症状人员中的研究总结，这些人员面临极高的严重疾病风险且暴露于季节性流感病毒之中

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		安慰剂	奥司他韦		
Lab- 已确认	相对风险：0.4 (CI 95% 0.26 - 0.62)	78 per 1000	31 per 1000	High	奥司他韦减少 实验室确认

症状 - matic 流感	基于来自的数据 3742 名与会者 5 研究	差异：每减少 47 1000 (CI 95% 少 58 - 少 30)		症状 流感
Admission to 医院	相对风险：1.11 (CI 95% 0.66 - 1.86) 基于来自的数据 3434 名与会者 4 研究	3 per 1000 差异: 每次少 0 1000 (CI 95% 少 1 - 多 3)	3 per 1000 High 1	奥司他韦很少或 对风险没有影响 of admission to 医院。
死亡率	风险差异：0.0 (CI 95% 0.0 - 0.0) 基于来自的数据 3515 名参与者 5 研究	差异: 每次少 0 1000 (CI 95% 2 以下 - 2 以上)	High	奥司他韦很少或 没有影响 死亡率。
不利 事件 与 药物	无 RCT 数据 (CI 95% 不可计算)			是否奥司他韦 增加不利 与相关的事件 药物是非常 不确定。
严重 adverse 事件 ²	风险差异：0.0 (CI 95% 0.0 - 0.0) 基于来自的数据 3742 名与会者 5 研究	差异：3.0 更多 (CI 95% 减少 2.0 - 增加 7.0)	Moderate 由于严重 不精确 ³	奥司他韦很少或 对风险没有影响 不良事件 与药物有关

1. 不精确：严重。宽置信区间；2. 未定义；3. 不精确：严重。
参考文献 [71 - 75]

奥司他韦治疗暴露于季节性流感的严重疾病风险极高的人

有条件的建议

对于无症状人员，如果他们感染流感后不会面临极高的严重疾病风险且未处于暴露状态，**季节性流感病毒** 在前 2 天，我们 **建议不要服用奥司他韦** (有条件推荐，中等质量证据)。

- 抗病毒暴露后预防不应替代疫苗接种。
- 极高风险患者是指 85 岁及以上患者 (无论是否伴有严重疾病的风险因素) 或年轻患者 (伴有多个风险因素)。

9.1. 3.5 决定证据

好处和危害

净收益小，或小
替代品之间的区别

对于无症状人员，无论其严重疾病的风险如何，如果他们出现流感症状或接触到流感病毒，**季节性流感病毒** 在过去的48小时内，奥司他韦可能将实验室确诊的流感风险降低约5%。奥司他韦对住院风险或死亡率几乎没有影响，很可能也不增加严重不良反应的风险。

证据的确定性

Moderate

证据的确定性被评估为高，用于预防实验室确诊的症状性流感、预防住院和死亡。对于严重不良事件，证据的确定性被评估为中等。

价值观和偏好

没有实质性的可变性
预期

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*)，GDG推断，在过去48小时内接触过季节性流感病毒且不是流感极高风险患者的well-informed患者大多数会选择不使用奥司他韦。

由于严重流感事件减少的可能性极小，专家小组认为，对于大多数发展为严重疾病风险不是极高的患者而言，流感发病率绝对减少5% (从8%降至3%) 对他们来说并不重要。

资源和其他考虑因素

推荐的替代方案没有重要问题

通常情况下，奥司他韦用于预防流感的常规疗程为每日口服75毫克，连续10天。在评估此建议的许多临床试验中，患者接受的剂量均为此方案。

奥司他韦市场供应广泛，主要以通用药物形式存在，并且导致不良药物反应的可能性较低。

9.1. 3.6 理由

GDG推断，对于预防实验室确诊的症状性流感感染，在极高_risk_患者中使用奥司他韦的阈值将是绝对减少5%。相反，专家组认为，大多数非极高_risk_患者如果患上流感，他们认为绝对减少5%（从8%降至3%）的流感发病率并不重要，因为任何随后减少严重流感发生的幅度将非常小。

鉴于奥司他韦对不良事件几乎没有影响的可能性较大，且价值观和偏好存在变异性，有些患者可能认为即使风险降低幅度非常小也能带来显著的好处。这是提出条件性建议的原因。

9.1. 3.7 Summary

奥司他韦的NMA基于六项随机对照试验（RCTs），共纳入了3856名接触季节性流感的参与者（这些研究提供了对任何感兴趣结果的直接比较）。其中两项试验评估了抗病毒药物作为接触后预防措施以防止季节性或大流行性流感（例如，与实验室确诊流感患者或流感样病例密切接触），四项试验评估了对暴露状态不明确的人群进行抗病毒预防性治疗或流感前预防性治疗。所使用的奥司他韦的研究特征、偏倚风险评级以及按结果的效果估计已发表。 [65] .

对于暴露于季节性流感的参与者，GRADE摘要表格展示了奥司他韦与安慰剂相比，在感兴趣的结果上所观察到的相对效果和绝对效果，并附有基于网络元分析（NMA）的确定性评级。

亚组分析

GDG 要求进行六个预先指定的亚组分析：

- 流感病毒类型：大流行流感 vs. 季节性流感 vs. 人畜共患流感；
- 年龄：<2岁婴幼儿 vs. 2-12岁儿童 vs. ≥65岁老年人；
- 接触状态：无保护接触 vs. 有保护接触（戴口罩 vs. 不戴口罩）；
- 接触感染源：人类来源 vs. 动物来源；
- 疫苗接种状态：已接种 vs. 未接种；
- 高风险发展为重症患者 vs. 低风险患者 — 妊娠妇女或产后2周以内； — 体重指数(BMI) > 40 的肥胖患者； — 存在基础健康状况的患者 — 包括慢性呼吸系统疾病、心血管疾病患者； — 免疫抑制患者。

缺乏足够的数据以支持任何预先指定的亚组分析。所有研究均涉及季节性流感。研究中未纳入儿童，也未报告其暴露状态、感染源的暴露情况或疫苗接种状况。研究中未纳入严重或危重症患者。

表9.10 无症状人员 (不处于严重疾病极高风险中且暴露于季节性流感病毒) 的奥司他韦与安慰剂比较的研究发现总结

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		安慰剂	奥司他韦		
Lab- 已确认 症状 - matic 流感	相对风险 : 0.4 (CI 95% 0.26 - 0.62) 基于来自的数据 3742 名与会者 5 研究	78 per 1000	31 per 1000	High	奥司他韦减少 实验室确认 症状 流感
		差异 : 每减少 47 1000 (CI 95% 少 58 - 少 30)			
Admission to 医院	相对风险 : 1.11 (CI 95% 0.66 - 1.86) 基于来自的数据 3434 名与会者 4 研究	3 per 1000	3 per 1000	High ¹	奥司他韦很少或 对风险没有影响 of admission to 医院。
		差异: 每次少 0 1000 (CI 95% 少 1 - 多 3)			
死亡率	风险差异 : 0.0 (CI 95% 0.0 - 0.0) 基于来自的数据 3515 名参与者 5 研究	差异: 每次少 0 1000 (CI 95% 2 以下 - 2 以上)		High	奥司他韦很少或 没有影响 死亡率。
AE 相关 药物	无 RCT 数据 (CI 95% 不可计算)				是否奥司他韦 增加 AE 相关 毒品是非常 不确定。
严重 adverse 事件	风险差异 : 0.0 (CI 95% 0.0 - 0.0) 基于来自的数据 3742 名与会者 5 研究	差异 : 3.0 更多 (CI 95% 减少 2.0 - 增加 7.0)		Moderate 由于严重 不精确	奥司他韦很少或 对风险没有影响 不良事件 与药物有关

1. 不精确 : 严重。宽置信区间 ; 。参考文献 [71 - 75]

9.1. 4 扎那米韦用于季节性流感暴露者

有条件的建议

对于无症状人员，如果他们感染流感可能会面临极高的严重疾病风险且暴露于 **季节性流感病毒** 在前 2 天，我们 **建议服用扎那米韦** (有条件推荐，中等质量证据)。

- 抗病毒暴露后预防不应替代流感疫苗接种。
- 极高风险患者是指85岁及以上患者（无论是否存在严重疾病的风险因素）或具有多个风险因素的较年轻患者。

9.1. 4.1 决定的证据

好处和危害

净收益小，或差异小

在备选方案之间

对于无症状人员，如果他们感染流感可能会面临极高的严重疾病风险且暴露于 **季节性流感病毒** 在过去的48小时内，扎那米韦可能将发展为实验室确诊症状性流感的风险降低约5%。然而，扎那米韦在减少严重疾病发生率方面的风险降低幅度非常小，因为没有显示出其能降低死亡率的证据。目前可用的证据中没有关于扎那米韦是否能减少住院率的信息。

扎那米韦对不良事件几乎没有或没有影响。

证据的确定性

Moderate

预防实验室确诊的流感症状证据的确定性被评定为中等。扎那米韦不预防死亡的证据确定性被评估为高；现有证据中没有关于扎那米韦是否能防止住院的数据。

严重不良事件的证据被评为高。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

应用商定的价值观和偏好 (*Section 11.2*), GDG推断, 在过去48小时内暴露于季节性流感病毒感染的绝大多数极高度风险且非常了解情况的患者会选择使用扎那米韦。GDG还推断, 大多数极高度风险患者 (如果患上流感) 可能会发展成严重疾病, 他们认为绝对减少5% (从8%降至3%) 患症状性流感的概率是重要的。尽管任何减少严重流感可能性的机会都非常小。

资源和其他考虑因素

没有重要的问题

推荐的替代品

扎那米韦通过吸入给药。剂量为每日吸入10毫克, 连续10天。这是大多数研究扎那米韦预防流感的临床试验中使用的剂量。

扎那米韦并非在所有司法管辖区均可获得。在低收入和中低收入国家 (LMICs), 药品的可获得性和其他访问障碍可能非常显著。经济和社会地位较低的人群往往难以获得服务, 包括诊断测试和治疗, 因此也难以获得相应的干预措施。如果这些背景优势的患者能够获得干预措施, 这可能会加剧健康不平等。因此, 重要的是让各国将临床护理路径整合到为极高风险患者提供护理的部分卫生系统中 (例如, 初级保健、养老院) 。

9.1. 4.2 理由

GDG推断, 对于极高风险发展为严重疾病的患者, 使用扎那米韦预防实验室确诊的症状性流感感染的阈值将是绝对减少5%。也就是说, 对于这类典型患者, 如果他们因流感而发展为严重疾病的风险极高, 他们会认为超过5%的效果是重要的, 而低于5%的效果是不重要的。尽管如此, 这种5%的减少只会导致严重感染发生率非常小的降低。绝对效应估计值为每1000人中有51例 (5.1%), 95%置信区间在3.9%到5.8%之间。因此, 95%的置信区间包括了重要和不重要的效果。有高度确定性的证据表明, 扎那米韦对严重不良事件几乎没有或没有影响。

GDG 考虑到zanamivir 不易获得且通过吸入给药，这些因素以及严重感染减少幅度极低的原因，从而做出了有条件的推荐。

9.1. 4.3 实用信息

9.1. 4.3. 1 路线、剂量和持续时间

扎那米韦以干粉吸入剂的形式给药。成人及5岁以上儿童的剂量为每日一次，每次10毫克（即两次各5毫克的吸入）。

应尽早并在暴露后 2 天内进行预防。

9.1. 4.3. 2 其他注意事项

怀孕： 观察研究显示，在怀孕期间使用zanamivir（已知结果少于300例）表明其在怀孕期间是安全的。吸入给药后，zanamivir的系统暴露量较低。然而，人类胎盘中zanamivir的转移信息尚无报道。孕妇可以在药物可能带来的益处大于对孕妇或胎儿潜在危害的风险时被提供和建议使用zanamivir。

哺乳期： 吸入给药后zanamivir的系统暴露量较低；然而，尚无关于zanamivir分泌至人类母乳中的信息。无法排除对哺乳婴儿的风险。必须根据哺乳对婴儿的好处以及治疗对女性的好处来决定是否停止哺乳或停止/避免使用zanamivir治疗。

9.1. 4.4 Summary

扎那米韦的NMA由十项随机对照试验（RCTs）支持，共纳入了8156名季节性流感暴露参与者（这些研究直接比较了任何感兴趣的结局）。其中五项研究评估了抗病毒药物在季节性或大流行流感的暴露后预防作用，另有五项研究评估了对暴露状态定义不明确的人群进行抗病毒预防性治疗，或者对流感进行暴露前预防性治疗。本研究所使用的扎那米韦的研究特征、偏倚风险评级以及按结局计算的效果估计已发表。 [65] .

对于暴露于季节性流感的参与者，GRADE总结性发现表展示了扎那米韦与安慰剂相比的相对效果和绝对效果。

对感兴趣的结果的标准护理，具有确定性评级，由 NMA 提供。

亚组分析

GDG 要求进行六个预先指定的亚组分析：

- 流感病毒类型：大流行流感 vs. 季节性流感 vs. 动物源性流感；
- 年龄：小于2岁的婴幼儿 vs. 2至12岁的儿童 vs. 65岁及以上的老年人；
- 接触状态：无保护接触 vs. 有保护接触（戴口罩 vs. 未戴口罩）；
- 接触感染源：人类来源 vs. 动物来源；
- 疫苗接种状态：已接种疫苗 vs. 未接种疫苗；
- 高风险重症患者 vs. 低风险患者 – 包括：
 - 妊娠妇女或产后2周内的女性；
 - 体重指数（BMI）大于40的肥胖患者；
 - 患有基础健康状况的患者 – 包括慢性呼吸系统疾病、心血管疾病患者；
 - 免疫抑制患者。

两项亚组分析（按年龄和接种状态分组）进行了评估，以确定扎那米韦对实验室确诊症状性流感结果的影响。不同年龄组和流感疫苗接种状态之间在实验室确诊症状性流感结果上的统计学显著亚组效应未被发现（交互作用 p 值 >0.10 ）。所有研究均涉及季节性流感。研究中未报告暴露状态或感染源暴露情况。研究中未纳入严重或危重疾病患者。

表9.11 奈玛韦与安慰剂在无症状人员中的研究总结，这些人员若感染流感则面临极高的严重疾病风险，并且暴露于季节性流感病毒之下

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		安慰剂 / 的标准 care	扎那米韦		
Lab- 已确认 症状 c 流感	相对风险：0.35 (CI 95% 0.25 - 0.5) 基于来自的数据 8104 名参与者 9 研究	78 per 1000 差异：每 1000 少 51 (CI 95% 少 58 - 少 39)	27 per 1000	Moderate 由于严重 不精确 ¹	扎那米韦可能 减少实验室 - 已确认 症状 流感
Admission to 医院	无 RCT 数据 (CI 95% 不可计算)				扎那米韦很少或 没有影响 入场 医院由于 基线风险 低于 最小重要 差异。
死亡率 ²	风险差异：0.0 (CI 95% 0.0 - 0.0) 基于来自的数据 4767 名参与者 6 研究	差异：每 1000 个增加 1 个 (CI 95% 少 1 - 多 2)		High	扎那米韦很少或 没有影响 发病率 死亡率
不利 事件 与 药物	相对风险：1.07 (CI 95% 0.83 - 1.38) 基于来自的数据 6814 名参与者 8 研究	36 per 1000 差异：每 1000 个多 3 个 (CI 95% 少 6 - 多 14)	39 per 1000	Moderate 由于严重 不精确 ³	扎那米韦可能 影响很小或没有 关于风险 不良事件 与毒品有关。
严重 adverse 事件	风险差异：0.0 (CI 95% 0.0 - 0.0) 基于来自的数据 6708 参与者 8 研究	差异：每 1000 少 0 (CI 95% 3 以下 - 4 以上)		High	扎那米韦很少或 对风险没有影响 严重不良 事件

1. 不精确：严重。CI 跨越阈值；2. 未定义 3.
不精确：严重。宽置信区间；
参考文献 [76 - 84]

扎那米韦适用于未暴露于季节性流感的严重疾病高危人群

有条件的建议

对于无症状人员，如果他们感染流感后不会面临极高的严重疾病风险且未处于暴露状态，**季节性流感病毒** 在前 2 天，我们 **建议不要服用扎那米韦** (有条件推荐，中等质量证据)。

- 抗病毒暴露后预防不应替代流感疫苗接种。
- 极高风险患者是指85岁及以上患者（无论是否有严重疾病的风险因素）或具有多个风险因素的较年轻患者。

9.1. 4.5 决定的证据

好处和危害

净收益小，或差异小

在备选方案之间

对于无症状人员，无论其发展为流感时严重疾病的风险如何，以及无论其是否接触过 **季节性流感病毒** 在过去的48小时内，扎那米韦治疗可能将发展为实验室确诊流感的风险降低约5%。扎那米韦对降低死亡率几乎没有影响，但没有关于预防住院的数据。扎那米韦也不会显著增加严重不良反应。

证据的确定性

Moderate

扎那米韦预防实验室确诊的症状性流感的证据确定性被评价为中等。预防死亡的证据确定性被评估为高。现有证据中没有关于扎那米韦是否预防住院的数据。

严重不良事件的证据被评为高。

价值观和偏好

没有实质性的可变性

预期

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*), GDG推断, 在过去48小时内暴露于季节性流感病毒感染且属于低风险和充分了解情况的患者中, 大多数会选择不使用扎那米韦。

鉴于流感严重程度降低的可能性极小, 专家组认为, 对于大多数患者而言, 如果感染流感, 他们对流感发病率绝对减少5% (从8%降至3%) 不以为意, 因为这不太可能显著降低严重疾病的风险。

资源和其他考虑因素

没有重要的问题

推荐的替代品

扎那米韦通过吸入给药。剂量为每日吸入10毫克, 连续10天。这是大多数临床试验中用于预防流感时所使用的剂量。

扎那米韦并非在所有司法管辖区都可用。

9.1. 4.6 理由

GDG推断, 对于实验室确诊的症状性流感感染的极高风险患者而言, 使用扎那米韦进行预防的阈值将是绝对减少5%。相反, 该小组认为, 大多数不是极高风险发展为严重疾病的患者会认为, 绝对减少5% (从8%降至3%) 流感发病率并不重要, 因为任何随之而来的严重流感发生率的减少将非常小。与此推断一致, 我们有高度确定性的证据表明, 扎那米韦并不能降低死亡风险到一个典型患者认为重要的程度。因此, 建议不对这一组患者使用扎那米韦。

然而, 考虑到我们有中等确定性的证据表明扎那米韦对不良事件几乎没有影响, 并且由于价值观和偏好的差异性, 一些患者可能会认为严重流感风险极小的降低是重要的。因此, 做出了有条件的推荐。

9.1. 4.7 Summary

扎那米韦的NMA (网络meta分析) 基于10项随机对照试验 (RCTs), 共纳入了8156名暴露于季节性流感的参与者 (这些研究提供了对任何结果的直接比较)。

值得关注的是。五项随机对照试验（RCTs）评估了抗病毒药物作为季节性流感或大流行流感的暴露后预防措施的有效性，另有五项评估了抗病毒预防措施对暴露状态定义不明确的人群或流感的暴露前预防措施。这里使用的扎那米韦的研究特征、偏倚风险评级以及按结局的效果估计已发表。 [65] .

对于暴露于季节性流感的参与者，GRADE总结性发现表展示了扎那米韦与安慰剂/标准护理相比，在感兴趣的结果上所观察到的相对效应和绝对效应，并提供了基于网络meta分析（NMA）的确定性评级。

亚组分析

GDG 要求进行六个预先指定的亚组分析：

- 流感病毒类型：大流行流感 vs. 季节性流感 vs. 动物源性流感；
- 年龄：<2岁婴幼儿 vs. 2-12岁儿童 vs. ≥65岁老年人；
- 暴露状态：无保护暴露 vs. 有保护暴露（佩戴口罩 vs. 未佩戴口罩）；
- 接触感染源：人类感染源 vs. 动物感染源；
- 疫苗接种状态：已接种疫苗 vs. 未接种疫苗；
- 高风险发展为严重疾病患者 vs. 低风险患者；
- 妊娠妇女或产后2周以内；
- 体重指数 (BMI) >40的肥胖患者；
- 具有潜在健康状况的患者——包括慢性呼吸系统疾病、心血管疾病患者；
- 免疫抑制患者。

两项亚组分析（按年龄和疫苗接种状态进行）用于评估扎那米韦对实验室确诊症状性流感结果的影响。未发现不同年龄段和流感疫苗接种状态在实验室确诊症状性流感结果上的统计学显著亚组效应（交互作用p值>0.10）。所有研究均涉及季节性流感。研究中未报告暴露状态或感染源暴露情况。研究中未纳入严重或危重症患者。

表9.12 奈玛韦vir与安慰剂/标准护理比较的研究发现摘要，在无症状人员进行，这些人员若感染流感并不处于极高的严重疾病风险中，并且暴露于季节性流感病毒中。

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		安慰剂 / 支架 ard of care	扎那米韦 per 1000		
Lab- 已确认 症状 - matic 流感	相对风险：0.35 (CI 95% 0.25 - 0.5) 基于来自的数据 8104 名参与者 9 研究	78 per 1000 差异：每 1000 少 51 (CI 95% 少 58 - 少 39)	27 per 1000	Moderate 由于严重 不精确 1	扎那米韦可能 减少实验室 - 已确认 症状 流感
Admission to 医院 (无数据 来自 RCT)	无 RCT 数据 (CI 95% 不可计算)				扎那米韦很少或 没有影响 入场 医院由于 基线风险 低于 最小重要 差异。
死亡率 2	风险差异：0.0 (CI 95% 0.0 - 0.0) 基于来自的数据 4767 名参与者 6 研究	差异：每 1000 个增加 1 个 (CI 95% 少 1 - 多 2)		High	扎那米韦很少或 没有影响 发病率 死亡率
不利 事件 与 药物	相对风险：1.07 (CI 95% 0.83 - 1.38) 基于来自的数据 6814 名参与者 8 研究	36 per 1000 差异：每 1000 个多 3 个 (CI 95% 少 6 - 多 14)	39 per 1000	Moderate 由于严重 不精确 3	扎那米韦可能 影响很小或没有 关于风险 不良事件 与毒品有关。
严重 adverse 事件	风险差异：0.0 (CI 95% 0.0 - 0.0) 基于来自的数据 6708 参与者 8 研究	差异：每 1000 少 0 (CI 95% 3 以下 - 4 以上)		High	扎那米韦很少或 对风险没有影响 严重不良 事件

1. 不精确：严重。CI 跨越阈值；2. 未定义 3.
不精确：严重。宽置信区间；
参考文献 [76 - 84]

9.2 暴露于人畜共患流感病毒的人与高死亡率或未知的严重疾病风险相关

9.2.1 巴洛沙韦

有条件的建议

对于无症状的人 人畜共通流感病毒与高人类死亡率相关或存在导致严重疾病未知风险 在前 2 天，我们 建议服用巴洛沙韦 (有条件推荐，低质量证据)

。

- 与人类感染后导致高死亡率相关的动物源性流感A病毒包括H5N1亚型高致病性禽流感病毒、H5N6亚型高致病性禽流感病毒以及H7N9亚型低致病性禽流感病毒。
- 对于任何新型流感A病毒，其潜在临床后果或毒力可能会存在不确定性。
- 新型流感A病毒对抗病毒药物的敏感性可能存在变异性。 体外 和临床研究仍将是必要的。

9.2.1.1 决定的证据

好处和危害

净收益小，或小
替代品之间的区别

由于病例数量较少且该病具有间歇性和不可预测性，目前没有针对人畜共患病流感进行暴露后巴洛沙韦预防的临床试验。有数据显示，在暴露后48小时内开始使用巴洛沙韦可以预防季节性流感的临床试验表明其有效。因此，巴洛沙韦可能减少实验室确诊的流感症状，但非常不确定的是它是否能减少住院和死亡率。

由于这些感染具有间歇性和不可预测性，直接的RCT数据不存在，我们对两者（传播和患者重要结果）的影响非常不确定。

证据的确定性

Low

由于病例数量较少且该疾病具有间歇性和不可预测性，目前尚未进行针对人畜共患流感A型的暴露后巴洛沙韦预防临床试验。已有数据显示，在暴露后48小时内开始使用巴洛沙韦进行季节性流感的暴露后预防临床试验中表现出有效性。

因此，证据被评估为低确定性，baloxavir可以预防症状性实验室确诊流感，以及非常低确定性可以预防住院和死亡。模型中假设严重人畜共患感染在感染者中的发病率较高，绝对风险降低15/1000（住院）和3/1000（死亡）对结果产生了显著影响，即住院和死亡。然而，模型中的假设基于非常低确定性的证据。

价值观和偏好

没有实质性的可变性
预期

应用商定的价值观和偏好（请参阅 *Section 11.2*），GDG推断，在过去48小时内暴露于人畜共通流感病毒感染的大多数了解情况的患者会选择使用巴洛沙韦。

面板认为，大多数暴露于可能具有高死亡风险的动物源性流感的患者会认为，即使缺乏该领域的证据，潜在降低死亡风险也是重要的。

资源和其他考虑因素

重要问题或潜在问题
未调查的问题

可行性和可接受性

巴洛沙韦用于预防流感病毒感染是一种单次口服剂量的药物，相较于需要更长时间给药的抗病毒药物，它在依从性方面具有优势。

Baloxavir 在全球范围内的可用性有限。

实施这一建议将取决于可能需要照顾存在暴露风险人员（即家禽或野生鸟类农场和市场）的临床医生和健康及护理场所，包括职业健康场所，确保这些场所已制定清晰的使用规程以确保能够早期获得该药物。

9.2. 1.2 理由

GDG 意识到人感染高致病性禽流感A病毒（如H5N1、H5N6病毒；以及H5N1和L5N9病毒）可能导致高死亡率，并且认为充分了解情况的患者在这种情况下会倾向于采取预防感染的治疗措施，即使缺乏该治疗的有效证据。

新型流感病毒引入了关于抗病毒药物有效性的不确定性，这也是GDG考虑的因素之一。由于这些感染具有间歇性和不可预测性，相关的RCT数据有限。鉴于这些感染可能造成的高死亡率，以及对季节性流感病毒的抗病毒预防效果证据显示其可能对巴洛沙韦引起的不良事件风险几乎没有或没有影响，GDG建议即使证据确定性较低，仍应使用巴洛沙韦以应对人畜共通流感A型。这一有条件推荐基于现有证据的极低确定性。

9.2. 1.2. 1 适用性

孕妇和产后妇女若暴露于人畜共通流感A病毒感染下，可以考虑使用能够降低疾病进展风险的药物。然而，巴洛沙韦在妊娠期间并未正式进行测试，这立即引发了对孕妇及胎儿不良反应的担忧。因此，专家小组得出结论，直到获得更多关于安全性的证据之前，不应给予孕妇或产后妇女巴洛沙韦。在这种情况下，该亚人群有其他替代选择，如神经氨酸酶抑制剂（NAI）。

青少年中有部分参与了相关试验，因此对于暴露于人畜共通流感A病毒感染中的青少年，可以考虑使用巴洛昔韦进行预防性治疗。需要注意的是，较小的儿童和婴儿并未参与巴洛昔韦的试验。在这种情况下，对于这一亚人群还有其他替代方案，如NAIs（神经氨酸酶抑制剂）。

9.2. 1.3 实用信息

9.2. 1.3. 1 路线、剂量和持续时间

Baloxavir 作为口服给予 **单剂量**，根据体重，请参见 Table 9.13。该剂量用于季节性流感；没有关于人畜共患流感剂量的具体数据。

表 9.13 baloxavir 的剂量用于人畜共患流感的前暴露预防

体重	巴洛沙韦的剂量
< 20 kg	2 mg / kg(作为悬浮液)
20 公斤至 79 公斤	40 毫克(片剂)
80 公斤及以上	80 毫克(片剂)

应尽早并在暴露后 2 天内进行预防。

儿童: 巴洛沙韦玛波利在治疗5岁以上出现与成人报告类似不良事件的患者中进行了研究。 [27]. 然而，对于 ≤ 5 岁的患者，可用的数据有限 [28]. 巴洛沙韦在 1 岁以下儿科患者中的药代动力学尚未确定 [25] .

9.2. 1.3. 2 其他注意事项

怀孕： 由于缺乏治疗怀孕和产后妇女的安全性和有效性数据，巴洛昔韦目前不推荐用于孕妇。 [26] .

免疫功能低下患者： 巴洛沙韦可能会增加抗病毒耐药性产生的风险，因此不建议在免疫抑制患者中使用。

9.2. 1.4 Summary

没有识别到针对接触症状性患者或感染新型流感A病毒（人畜共患流感）动物的人员进行抗病毒暴露后预防的随机对照试验（RCTs）。网络Meta分析考虑了季节性流感暴露后抗病毒预防性治疗试验的间接证据。专家组推断，在使用抗病毒药物进行人畜共患流感的暴露后预防性治疗时，不良事件与使用抗病毒药物进行季节性流感暴露后预防性治疗时的不良事件相似。此处使用的系统评价已发表。 [65] .

对于暴露于人畜共患流感的参与者，GRADE总结性发现表展示了与安慰剂相比，巴洛昔韦在感兴趣的结果上相对效果和绝对效果的差异，并且不确定性等级由网络Meta分析（NMA）确定。

表9.14 好喜宁与安慰剂在暴露于高致死性或潜在严重疾病风险的动物源性流感病毒的无症状人员中比较的研究发现总结

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		安慰剂	巴洛沙韦		
Lab- 已确认 症状 - matic 流感	相对风险 : 0.43 (CI 95% 0.23 - 0.79) 基于来自的数据 749 名参与者 1 研究	30 per 1000 差异 : 每个减少 17 个 1000 (CI 95% 少 23 - 少 6)	13 per 1000	Low 由于非常 严重 间接性 1	Baloxavir 可能会减少 实验室确认 症状 流感
Admission to 医院 (型号)	(CI 95% 不可计算)	24 per 1000 差异 : 每个减少 14 个 1000 (CI 95% 少 18 - 少 5)	10 per 1000	非常低 由于非常 严重 间接性, 严重 不精确 2	是否 baloxavir 减少准入 到医院很 不确定。
死亡率 (型号)	(CI 95% 不可计算)	5 per 1000 差异 : 每个少 3 个 1000 (CI 95% 少 4 - 少 1)	2 per 1000	非常低 由于严重 不精确, 非常严重 间接性 3	是否 baloxavir 降低死亡率是 非常不确定。
不利 事件 与 药物	相对风险 : 1.17 (CI 95% 0.4 - 3.45) 基于来自的数据 749 名参与者 1 研究	36 per 1000 差异 : 每个 6 个以上 1000 (CI 95% 减少 22 - 88 更多)	42 per 1000	Low 由于严重 偏见的风险 , 严重 不精确 4	Baloxavir 可能有 很少或没有 上的差异 不良发生率 与相关的事件 药物
严重 adverse 事件	风险差异 (CI 95% 不可计算) 基于来自的数据 749 名参与者 1 研究	差异 : 减少 3.0 (CI 95% 减少 10.0 - 5.0 更多)		Moderate 由于严重 偏见风险 5	Baloxavir 可能不会 增加的风险 严重不良 事件。

1. 间接性 : 非常严重。2. 间接性 : 非常严重。不精确性 : 严重。3. 间接性 : 非常严重。不精确性 : 严重。置信区间较宽 ; 4. 偏倚风险 : 严重。不精确性 : 严重。置信区间较宽 ; 5. 偏倚风险 : 严重。

参考 [66]

9.2. 2 兰米韦

有条件的建议

对于无症状的人 人畜共通流感病毒与高人类死亡率相关或存在导致严重疾病未知风险 在前 2 天, 我们建议服用兰那米韦 (有条件推荐 , 低质量证据)。

- 与人类感染后致死率高的禽流感A病毒亚型包括高致病性禽流感 (HPAI) A(H5N1)病毒、HPAI A(H5N6)病毒以及H7N9亚型。
- 对于任何新型流感病毒, 其潜在临床后果或毒力可能尚存在不确定性。
- 新型流感A病毒对抗病毒药物的敏感性可能存在变异性。 体外 和临床研究仍将是必要的。

9.2. 2.1 决定的证据

好处和危害

净收益小 , 或小
替代品之间的区别

由于病例数量较少且该疾病具有间歇性和不可预测性, 目前尚无针对人畜共患流感A型的暴露后拉尼氨韦预防临床试验。有数据显示, 在暴露后48小时内开始使用拉尼氨韦进行季节性流感的暴露后预防性治疗可以显示出疗效。因此, 拉尼氨韦可能减少实验室确诊的流感症状, 但非常不确定的是它是否能减少住院和死亡率。

由于这些感染具有间歇性和不可预测性, 直接的RCT数据不存在, 我们对两者 (传播和患者重要结果) 的影响非常不确定。

证据的确定性

Low

由于病例数量较少且该疾病具有间歇性和不可预测性, 目前尚未进行针对人畜共通病毒暴露后使用拉尼氨韦进行预防的临床试验。

流感。临床试验数据表明，在暴露后48小时内开始使用zanamivir进行季节性流感的post-exposure预防可以显示出有效性。

因此，证据显示拉尼那米韦预防实验室确诊流感症状和住院及死亡的概率分别为低确定性和极低确定性。模型假设严重人畜共患病感染的高发性，导致住院和死亡等结果的实际绝对风险降低分别为每1000人减少15例和每1000人减少3例，从而对所关注的结果产生显著影响。然而，该模型中的假设基于极低确定性的证据。

价值观和偏好

没有实质性的可变性
预期

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*)，GDG推断，在过去48小时内暴露于人畜共通流感A病毒感染的大多数了解情况的患者会选择使用兰尼铵韦。

面板认为，大多数暴露于高致死率的动物源性流感A型病毒的患者会认为潜在降低致死风险重要，即使缺乏该领域的证据支持其益处也是这样。

资源和其他考虑因素

重要问题或潜在问题
未调查的问题

兰那米韦的通常疗程是通过每天吸入递送 2 天。

兰那米韦不是广泛可用的。

实施这一建议将取决于可能照顾到有暴露风险人员（即家禽或野生鸟类农场和市场）的临床医生和卫生保健机构，确保他们具备明确的程序以确保能够早期获得该药物。

9.2. 2.2 理由

GDG 意识到人感染禽源流感A病毒（即H5N1亚型、H5N6亚型高致病性禽流感病毒；以及H7N9亚型高致病性和低致病性禽流感病毒）可能导致较高的死亡率。

并且well-informed的患者会倾向于在这种情况下接受一种预防感染的治疗，即使目前对该治疗的证据不足。

新型流感病毒引入了抗病毒药物有效性的不确定性，这也是GDG在评估时考虑的因素。由于这些感染具有间歇性和不可预测性，相关的RCT数据有限。鉴于此类感染可能造成高死亡率，GDG基于现有的证据推荐使用兰尼氨vir预防季节性流感病毒，且认为兰尼氨vir对zoonotic流感病毒感染的预防效果可能很小或几乎没有，同时考虑到与兰尼氨vir相关的不良事件风险可能不大。该有条件的建议基于可获得的极低确定性证据。

9.2. 2.3 实用信息

兰尼氨vir在某些地区可用性有限。医务人员应咨询其国家监管机构以了解获批的患者年龄组和推荐的治疗剂量。

9.2. 2.3. 1 路线、剂量和持续时间

Laninamivir 给予吸入干粉作为 **单剂量**，根据体重，请参见 Table 9.15.

表 9.15 拉那米韦用于人畜共患流感暴露后的剂量

年龄组	laninamivir 的剂量用于后 - 暴露预防
成人	20 毫克，每日一次，持续 2 天
儿童 < 10 岁	20 毫克单剂量
儿童 ≥ 10 岁至 18 岁	20 毫克，每日一次，持续 2 天

应尽早并在暴露后 2 天内进行预防。

9.2. 2.3. 2 其他注意事项

怀孕：怀孕期间使用的数据不足，无法告知使用风险评估。

哺乳期：怀孕期间使用的数据不足，无法告知使用风险评估。

日本药品和医疗器械 Agency (PMDA) 的可用药品许可申请包含动物研究和药代动力学、不良事件及药物相互作用的额外细节。 [31] .

9.2. 2.4 Summary

没有识别到针对接触症状患者或感染新型流感A病毒（人畜共患病流感）动物的人员进行抗病毒暴露后预防的随机对照试验（RCTs）。系统评价考虑了季节性流感暴露后抗病毒预防试验的间接证据。专家组推断，在使用抗病毒药物进行人畜共患病流感的暴露后预防时，不良事件与使用抗病毒药物进行季节性流感暴露后预防时的不良事件相似。这里使用的系统评价已发表。 [65] 对于暴露于人畜共患病流感的参与者，GRADE摘要性发现表展示了与安慰剂相比，兰那尼韦在主要结果方面的相对效应和绝对效应，并附有基于网络Meta分析的 certainty 评级。

表9.16 *createStackNavigator() is deprecated as of v5. Use createBrowserRouter() or createHashRouter() instead.*

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		安慰剂	拉尼娜米韦		
Lab- 已确认 sympto - matic 流感	相对风险：0.43 (CI 95% 0.3 - 0.63) 基于来自的数据 2593 名参与者 3 研究	30 per 1000 差异：每个减少 17 个 1000 (CI 95% 少 21 - 少 11)	13 per 1000 per 1000	Low 由于非常 严重 间接性 1	兰那米韦可能 减少实验室 - 已确认 症状 流感
Admission to 医院 (型号)	(CI 95% 不可计算)	24 per 1000 差异：每个减少 14 个 1000 (CI 95% 减少 17 - 减少 9)	10 per 1000 per 1000	非常低 由于非常 严重 间接性, 严重 不精确 2	是否兰那米韦 减少准入 到医院很 不确定。
死亡率 (型号)	(CI 95% 不可计算)	5 per 1000 差异：每个少 3 个 1000 (CI 95% 少 3 - 少 2)	2 per 1000 per 1000	非常低 由于严重 不精确, 非常严重 间接性。 3	是否兰那米韦 降低死亡率是 非常不确定。

不利事件与药物	相对风险：1.4 (CI 95% 0.84 - 2.35) 基于来自的数据 2806 名参与者 3 研究	36 per 1000 50 per 1000 差异：每增加 14 个 1000 (CI 95% 6 以下 - 49 以上)	Moderate 由于严重 不精确	4	Laninamivir 可能增加了不良发生率与相关的事件药物
严重 adverse 事件	风险差异 (CI 95% 不可计算) 基于来自的数据 341 名参与者 1 研究	差异: 每次少 0 1000 (CI 95% 少 11 - 多 11)	Low 由于严重 偏见的风险， 严重 不精确	5	Laninamivir 可能有对严重的风险不良事件

1. 间接性：非常严重。2. 间接性：非常严重。不精确性：严重。3. 间接性：非常严重。不精确性：严重。4. 不精确性：严重。宽置信区间；5. 偏倚风险：严重。参与者和人员未进行盲法处理/缺乏盲法，可能导致绩效偏倚；结果评估者未进行盲法处理/缺乏盲法，可能导致检测偏倚；不精确性：严重。
参考文献 [68 - 70]

9.2.3 奥司他韦

有条件的建议

对于无症状的人 与人类高死亡率相关或具有未知严重疾病风险的 **Zoonotic 流感病毒** 在前 2 天，我们 **建议服用奥司他韦** (有条件推荐，低质量证据)。

- 与人类感染后致死率高的禽流感A病毒包括高致病性禽流感 (HPAI) A(H5N1)病毒、HPAI A(H5N6)病毒以及H7N9亚型流感病毒。
- 对于任何新型流感病毒，其潜在临床后果或毒力仍可能存在不确定性。
- 新型流感A病毒对抗病毒药物的敏感性可能有所不同，因此体外和临床研究仍然必要。

9.2.3.1 决定的证据

好处和危害

净收益小，或差异小

在备选方案之间

人畜共通流感A病毒引起人类疾病时表现出异质性和广泛的临床表现谱系。然而，当这些病毒使人感染时，有少数几种与高死亡率相关，如高致病性禽流感A(H5N1)病毒、高致病性禽流感A(H5N6)病毒；以及高致病性禽流感和低致病性禽流感A(H7N9)病毒，未来可能还会出现新的可引起人类严重疾病的新型人畜共通流感病毒。

奥司他韦可能减少实验室确诊的症状性流感病毒感染。然而，奥司他韦是否减少住院和死亡率尚不确定。奥司他韦对严重不良事件几乎没有影响。

证据的确定性

非常低

由于病例数量较少且该疾病具有间歇性和不可预测性，目前尚无针对人畜共患流感的暴露后奥司他韦预防临床试验。有关暴露后奥司他韦预防的临床试验数据则存在。

当奥司他韦在暴露后 48 小时内开始时，季节性流感的预防表明有效。

因此，证据被评估为低确定性，表明奥司他韦可以预防实验室确诊的流感症状，以及非常低的确定性，表明它可以预防住院和死亡。模型中假设严重人畜共患病感染的高发病率会导致严重的住院和死亡风险，从而对感兴趣的结果（即住院和死亡）产生显著影响。然而，模型中的假设基于非常低确定性的证据。

价值观和偏好

没有实质性的可变性
预期

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*，GDG推断，在过去48小时内与高人类致死率相关的动物源性流感A病毒感染患者中，大多数受well-informed影响的患者会选择使用奥司他韦。

该小组认为，大多数暴露于与高人类死亡率相关的动物源性流感病毒A的人类患者会认为潜在降低死亡风险重要，即使这种益处非常不确定。

资源和其他考虑因素

重要问题或潜在问题
未调查的问题

可接受性和可行性

奥司他韦广泛可用，主要以通用制剂形式存在，并且引起不良药物反应的可能性较低。奥司他韦已被批准用于不同年龄段以及孕妇和产后妇女的流感病毒感染治疗。

无症状个体预防治疗相对较长的疗程可能使一些患者难以完成。

实施这一建议将取决于拥有护理可能暴露风险人群（例如，家禽或野生鸟类农场和市场）的相关临床医生和健康及护理设置，确保这些设置具备明确的使用协议以确保能够早期获得该药物。

9.2. 3.2 理由

GDG意识到某些人畜共通流感病毒（如HPAI A(H5N1)、HPAI A(H5N6)病毒；以及HPAI和LPAI A(H7N9)）感染可能导致高死亡率，因此推断well-informed的患者会倾向于采取预防感染的治疗措施，尽管治疗证据间接且确定性极低。

新型流感病毒引入了关于抗病毒药物有效性的不确定性，这也被GDG所考虑。由于这些感染具有间歇性和不可预测性，临床试验数据有限。鉴于此类感染可能导致高死亡率，以及对季节性流感病毒的抗病毒预防证据显示几乎没有或没有降低奥司他韦相关不良事件风险的效果，GDG建议即使证据对预防人畜共患病流感的有效性确定性较低，仍使用奥司他韦进行预防。这一有条件的建议基于目前可获得的非常低确定性证据。

9.2. 3.3 实用信息

9.2. 3.3. 1 途径、剂量和持续时间 —— 与人类高死亡率相关的人畜共患流感的暴露后预防

奥司他韦根据年龄和体重口服给药，剂量如下。该药物有30毫克、45毫克和75毫克的胶囊剂型，以及用于重新配制的口服粉末剂型。

对于未受保护的暴露于与高死亡率相关的新流感A病毒后的暴露后预防，适宜的剂量和疗程尚不确定。季节性流感的预防剂量为每日一次75毫克，但对于新流感A病毒暴露的预防，建议使用治疗剂量（每日两次75毫克），持续10至14天。在没有人类预防有效性的研究数据的情况下，这一建议基于支持性的动物数据。 [85]，目的是减少每天接受一次化学预防时出现耐药性的可能性。

表 9.17 奥司他韦用于人畜共患流感暴露后的剂量

Age	体重	暴露后奥司他韦的剂量 新型甲型流感病毒的预防 暴露
成年人和那些 13 岁及以上的人	> 40 kg	75 毫克，每日两次，持续 10 - 14 天

1 岁至 13 岁的儿童	10 公斤至 15 公斤 30 毫克，每日两次，持续 10 - 14 天
	> 15 公斤至 23 公斤 45 毫克，每日两次，持续 10 - 14 天
	> 23 公斤至 40 公斤 60mg，每日两次，持续 10 - 14 天
	> 40 kg 75 毫克，每日两次，持续 10 - 14 天
1 岁以下儿童	3 mg / kg，每日两次，持续 10 - 14 天

应尽早并在暴露后 2 天内进行预防。

9.2. 3.3. 2 剂量调整 - 流感的暴露后预防

建议对成人和 13 岁及以上有中度或重度肾功能损害的患者进行剂量调整，见 *Table 9.18*。

表 9.18 奥司他韦用于肾损害患者的人畜共患流感暴露后预防的剂量

肌酐清除率 (mL / min)	暴露后奥司他韦的剂量 新型甲型流感病毒的预防 暴露
> 60	75 毫克，每日两次
> 30 to 60	30 毫克，每日两次
> 10 to 30	30 毫克，每日一次
≤ 10	不推荐。没有可用数据
血液透析患者	每次血液透析后 30 毫克
腹膜透析患者	30 毫克单剂量

在小于 13 岁且有肾功能不全的患者中缺乏足够的临床数据，无法提出任何剂量建议。

9.2. 3.3. 3 其他注意事项

怀孕： 观察研究显示，在怀孕期间使用奥司他韦（超过 1000 例第一孕期暴露案例）表明，在怀孕期间使用它是安全的，没有发现畸形或胎儿/新生儿毒性。当使用该药物的潜在益处大于对孕妇或其婴儿可能造成的潜在风险时，可以向孕妇提供奥司他韦。 [34]。

哺乳期： 有限的信息可用。制造商建议，在明确对哺乳期母亲有潜在益处的情况下，可以考虑使用奥司他韦 (oseltamivir)。

奥司他韦可以通过鼻胃管或口胃管肠内给予插管患者，并且吸收良好，但对存在吸收不良、胃滞留、肠梗阻或胃肠出血的患者禁用。

制造商的产品特性总结包含额外的动物研究和药代动力学、不良事件及药物相互作用的细节。 [34] .

9.2. 3.4 总结

没有识别到针对接触症状性患者或感染新型流感A病毒（人畜共患病流感）动物的人员进行抗病毒暴露后预防的随机对照试验（RCTs）。网络meta分析考虑了关于季节性流感暴露后预防的临床试验的间接证据。网络meta分析推断，在使用抗病毒药物进行人畜共患病流感暴露后预防时，不良事件与使用抗病毒药物进行季节性流感暴露后预防时的不良事件相似。此处使用的系统评价已发表。 [65] .

对于暴露于人畜共通流感的参与者，GRADE总结性发现表格展示了奥司他韦与安慰剂相比，在感兴趣的结果上所观察到的相对效果和绝对效果，并给出了基于网络元分析（NMA）的信息确定性评级。

表9.19 奥司他韦与安慰剂在暴露于高致死性或未知严重疾病风险的人源性流感病毒无症状患者中的研究发现总结

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		安慰剂	奥司他韦		
Lab- 已确认 症状 c 流感	相对风险：0.4 (CI 95% 0.26 - 0.62) 基于来自的数据 3742 名与会者 5 研究	30 per 1000	12 per 1000	Low 由于非常 严重 间接性	奥司他韦可能 减少实验室 - 已确认 症状 流感
		差异：每个减少 18 1000 (CI 95% 少 22 - 少 11)		1	
Admission to 医院 (型号)	(CI 95% 不可计算)	24 per 1000	9 per 1000	非常低 由于非常 严重 间接性， 严重 不精确。	是否奥司他韦 减少准入 到医院很 不确定。
		差异：每个减少 15 个 1000 (CI 95% 减少 18 - 9 更多)		2	
死亡率 (型号)	(CI 95% 不可计算)	5 per 1000	2 per 1000	非常低	

		差异：每个少 3 个 1000 (CI 95% 少 4 - 多 2)	由于非常 严重 间接性, 严重 不精确	是否奥司他韦 降低死亡率是 非常不确定。 3
不利 事件 与 药物	无 RCT 数据 (CI 95% 不可计算)			是否奥司他韦 增加不利 与相关的事件 药物是非常 不确定。
严重 adverse 事件 4	风险差异：0.0 (CI 95% 0.0 - 0.0) 基于来自的数据 3742 名与会者 5 研究	差异：3.0 更多 (CI 95% 减少 2.0 - 增加 7.0)	Moderate 由于严重 不精确 5	奥司他韦很少或 对风险没有影响 严重不良 事件

1. 间接性：非常严重。2. 间接性：非常严重。不精确性：严重。宽置信区间；3. 间接性：非常严重。不精确性：严重。4. 未定义5. 不精确性：严重。
参考文献 [71 - 75]

9.2. 4 扎那米韦

有条件的建议

对于无症状的人 与人类高死亡率相关或具有未知严重疾病风险的 Zoonotic 流感病毒 在前 2 天 ， 我们 建议服用扎那米韦 (有条件推荐 ， 低质量证据) 。

- 与人类感染后高致死率相关的禽流感A病毒包括H5N1亚型高致病性禽流感病毒、H5N6亚型高致病性禽流感病毒以及H7N9亚型高致病性与低致病性禽流感病毒。
- 新型流感A病毒出现时，对其潜在临床后果或毒力的不确定性可能是存在的。
- 新型流感A病毒对抗病毒药物的敏感性可能存在变异性，因此体外和临床研究仍然是必要的。

9.2. 4.1 决定的证据

好处和危害

净收益小 ， 或小
替代品之间的区别

由于病例数量较少且该疾病具有间歇性和不可预测性，目前没有针对人畜共患流感的暴露后扎那米韦预防临床试验。然而，有数据显示，在暴露后48小时内开始使用扎那米韦可以预防季节性流感的临床试验表明其有效性。因此，扎那米韦可能减少实验室确诊的流感症状，但尚不能确定扎那米韦是否能减少住院和死亡率。

由于这些感染具有间歇性和不可预测性，直接的随机对照试验 (RCT) 数据缺失，我们对两者 (传播和患者重要结果) 的影响非常不确定。

证据的确定性

Low

由于病例数量较少且该疾病具有间歇性和不可预测性，目前尚未开展针对暴露后扎那米韦预防人畜共患病临床试验。

流感。临床试验数据显示，在暴露后48小时内开始使用扎那米韦进行季节性流感的 post-exposure 预防治疗可以显示出有效性。因此，证据显示扎那米韦预防症状性实验室确诊流感的有效性为低 certainty，并且其预防住院和死亡的有效性为极低 certainty。

绝对住院风险降低15/1000和死亡风险降低3/1000通过假设感染严重人畜共患病感染的高发病率来建模，从而对感兴趣的结果（即住院和死亡）产生了显著影响。然而，模型中的假设基于非常低的确定性证据。

价值观和偏好

没有实质性的可变性
预期

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*)，GDG推断，在过去48小时内暴露于人畜共通流感病毒感染的高风险且消息灵通的患者中，大多数会选择使用扎那米韦。

该小组认为，大多数接触与高死亡率相关的动物源性流感A型病毒的患者会认为潜在降低死亡风险重要，即使由于该领域缺乏证据，这种益处具有不确定性。

资源和其他考虑因素

重要问题或潜在问题
未调查的问题

可接受性和可行性

扎那米韦通过吸入给药。在大多数研究扎那米韦预防季节性流感的临床试验中，均采用了这种给药方式。

扎那米韦并非在所有司法管辖区都可用。

9.2. 4.2 理由

GDG 意识到某些人畜共患流感病毒感染（如高致病性禽流感病毒 A(H5N1)、A(H5N6) 病毒；以及高致病性和低致病性禽流感病毒 A(H7N9)）可能导致较高的死亡率，因此推断 well-informed 患者会倾向于采取

即使治疗的证据是间接的，确定性非常低，也可以预防感染。

新型流感病毒也引入了抗病毒药物有效性方面的不确定性，这也被GDG所考虑。由于这些感染具有间歇性和不可预测性，相关的临床试验数据有限。鉴于此类感染可能造成的高死亡率，以及对季节性流感病毒的抗病毒预防效果证据显示作用不大或几乎没有，并且关于zanamivir相关不良事件风险方面几乎没有影响的证据，GDG建议即使证据确定性较低，仍应使用zanamivir来应对人畜共通流感。这一有条件推荐基于目前可获得的极低确定性证据。

GDG 还指出，扎那米韦不是普遍可用的，而是通过吸入给药。

9.2. 4.3 实用信息

9.2. 4.3. 1 路线、剂量和持续时间

扎那米韦以干粉吸入剂形式给药。成人及5岁以上儿童的剂量为每日一次，每次10mg（即两次各5mg的吸入剂量），连续10天。

应尽早并在暴露后 2 天内进行预防。

9.2. 4.3. 2 其他注意事项

怀孕： 观察研究（涉及少于300例已知结果的妊娠期间使用zanamivir的研究）表明，在妊娠期间使用它是安全的。吸入给药后，zanamivir的全身暴露量较低。然而，人类胎盘中zanamivir转移的信息尚无。当使用该药物的潜在益处大于对孕妇或胎儿潜在危害的风险时，孕妇可以并且应该被提供zanamivir。

哺乳期： 吸入给药后，扎那米韦的系统暴露量较低；然而，尚无关于扎那米韦分泌至人类母乳中的信息。无法排除对哺乳婴儿的风险。必须权衡继续哺乳对婴儿的好处以及继续或避免接受扎那米韦治疗对女性的好处，以作出决定。

9.2. 4.4 总结

没有发现 RCTs 用于暴露于有症状的人或感染了新型甲型流感病毒(人畜共患流感)的动物的抗病毒暴露后预防。NMA 认为来自季节性流感的抗病毒暴露后预防试验的间接证据。NMA 推断，当使用抗病毒药物预防人畜共患病流感时，不良事件与使用抗病毒药物预防季节性流感时的不良事件相似。这里使用的系统综述已经发表。 [65] .

对于暴露于人畜共通流感的参与者，GRADE摘要结果表展示了zanamivir与安慰剂相比，在感兴趣的结果上所观察到的相对效果和绝对效果，并附有基于网络meta分析 (NMA) 的确定性评级。

表9.20 咪那米韦与安慰剂/标准护理相比，在暴露于与高死亡率相关的动物源性流感病毒或具有未知严重疾病风险的人群中无症状个体的研究发现汇总

结果	研究结果和测量	绝对效应估计		确定性 the 证据	Summary
		安慰剂 / 的标准 care	扎那米韦		
Lab- 已确认 sympto- matic 流感	相对风险 : 0.35 (CI 95% 0.25 - 0.5) 基于来自的数据 8104 名参与者 9 研究	30 per 1000 差异 : 每 1000 个减少 19 个 (CI 95% 减少 22 - 减少 15)	11 per 1000	Low 由于非常严重 间接性 ¹	扎那米韦可能会减少 实验室确认 症状 流感
Admission to 医院 (型号)	(CI 95% 不可计算)	24 per 1000 差异 : 每 1000 个减少 15 个 (CI 95% 少 18 - 少 12)	9 per 1000	非常低 由于非常严重 间接性, 严重 不精确 ²	扎那米韦是否 减少准入 到医院很 不确定。
死亡率 (型号) ³	(CI 95% 不可计算)	5 per 1000 差异 : 每 1000 少 3 (CI 95% 少 4 - 少 2)	2 per 1000	非常低 由于非常严重 间接性, 严重 不精确 ⁴	扎那米韦是否 降低死亡率是 非常不确定。
不利 事件 与 药物	相对风险 : 1.07 (CI 95% 0.83 - 1.38) 基于来自的数据 6814 名参与者 8 研究	36 per 1000 差异 : 每 1000 个多 3 个 (CI 95% 少 6 - 多 14)	39 per 1000	Moderate 由于严重 不精确 ⁵	扎那米韦可能 影响很小或没有 关于风险 不良事件 与毒品有关。
	风险差异 : 0.0 (CI 95% 0.0 - 0.0)	per 1000	per 1000	High	扎那米韦很少或 对风险没有影响

严重 adverse 事件	基于来自的数据 6708 参与者 8 研究	差异：每 1000 少 0 (CI 95% 3 以下 - 4 以上)	严重不良 事件
---------------------	-----------------------------	---------------------------------------	------------

- 1. 间接性: 非常严重。
 - 2. 间接性: 非常严重; 不精确性: 严重。
 - 3. 未定义
 - 4. 间接性: 非常严重; 不精确性: 严重。
 - 5. 不精确：严重。宽置信区间；
- 参考文献 [76 - 84]

10. 对疑似流感患者的诊断测试策略的建议

当流感样症状患者就诊于初级保健医生或急诊部门（或等效的急性评估设施）时，推荐的流感检测策略将取决于诊断测试的特性以及结果可用的时间延迟。因此，为了支持临床环境下流感检测的决策分析，进行了一项系统性回顾，以识别各种可用于临床环境中的流感病毒抗原检测试验（抗原检测 assay）或流感病毒 RNA 检测试验（包括 RT-PCR 的 NAATs）在呼吸道标本中检测流感病毒抗原和 RNA 的敏感性和特异性的荟萃分析。（在线）[here](#)）[86]）。

对于非严重流感（高风险发展为严重流感的患者）和严重流感患者，进行了不同的诊断测试策略分析，并随后使用抗病毒药物巴洛沙韦进行治疗。该分析确定了潜在的症状缓解时间减少和不良事件发生率降低的可能性。各种治疗策略获得的质量调整生命年（QALYs）差异进行了比较。

用于评估疑似流感患者在初级care或急诊部门就诊时进行流感诊断的随诊检测策略的方法论研究 [86]：

1. 不进行检测，在疑似流感患者中不使用抗病毒药物治疗（“不治疗”）；
2. 不进行检测，在疑似流感患者中使用抗病毒药物治疗（“全部治疗”）；
3. 使用快速现场检测方法对所有疑似流感患者进行检测，并对检测结果呈阳性的患者使用抗病毒药物治疗（“快速检测-治疗”）；
4. 使用分子检测方法对所有疑似流感患者进行检测，并在24小时后检测结果出来前使用抗病毒药物治疗（“PCR-治疗”）；
5. 使用分子检测方法对所有疑似流感患者进行检测，但在检测结果出来前不使用抗病毒药物治疗（“PCR-等待”）。

结果: 建模的QALY增益；无症状天数；不良事件；接受适当治疗的流感患者的比例及未接受适当治疗的流感患者的比例。

鉴于治疗（巴洛沙韦或奥司他韦）未报告任何住院或死亡益处，研究结果反映了缩短症状缓解时间与治疗相关不良事件风险之间的权衡。考虑到所有诊断测试的特异性均超过97%，敏感性成为准确识别流感患者的最关键因素。因此，采用更高敏感性的诊断测试策略，如“PCR”和“NAAT”，导致了最多数量的流感患者得到适当治疗，并产生了最高的质量调整生命年（QALYs）。

10.1 非重度流感

10.1.1 非严重感染中的流感检测类型

有条件的建议

在疑似非严重流感病毒感染但有较高风险进展为严重流感的患者中，我们 **建议使用即时流感 NAAT(分子测定) 或流感数字免疫测定** 并且对所有WHO推荐的抗病毒药物（条件性建议，低质量证据）检测为阳性的患者进行治疗。

- GDG强调了理解社区内疾病流程度度的重要性，因此也强调了预测试概率的重要性。社区内疾病流行程度较低时，检测更有可能对实施适当的患者治疗产生影响。
- 非严重流感但有较高进展为严重疾病风险的患者包括以下情况（参见 第 5.1 节）：65 岁及以上的患者；患有严重流感的一种或多种主要危险因素的患者。

10.1.1.1 决定证据

好处和危害

净收益小，或差异小

在备选方案之间

点诊流感NAAT检测，是一种分子检测方法，用于检测呼吸道样本中的流感病毒核酸。当样本在症状出现后3-4天内采集时，NAAT检测具有高灵敏度和高特异性，能够有效检测上呼吸道样本中的流感病毒核酸。点诊流感DIA检测，则是一种检测呼吸道样本中流感病毒抗原的方法。当样本在症状出现后3-4天内采集时，DIA检测具有中等到较高灵敏度和高特异性，能够有效检测上呼吸道样本中的流感病毒抗原。

决策分析提供了关于测试策略在关键结果方面差异的低质量证据，但提供了强有力证据表明存在差异。

在感兴趣的结果中，不同策略之间的差异很可能非常小。“DIA”、“NAAT”和“PCR-treat”策略关联的QALY值最高。

证据的确定性

Low

这些建议源自一个决策分析模型，该模型包含了诊断测试特性、疾病流行病学、治疗效果和效用等输入参数，其中许多参数基于相对较低质量的证据。此外，由于数据主要来自高收入国家，因此直接针对低收入国家的证据也受到限制。PAGS也意识到，分析中并未正式纳入成本效益分析。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

该建议反映了专家组对缩短疾病持续时间的小幅减少给予了高度价值，并强调了避免不必要的抗病毒治疗的重要性。专家组还高度重视在患者管理方面迅速作出决策的价值。

资源和其他考虑因素

重要问题或潜在问题

未调查

流感NAATs和其他流感分子检测方法在许多临床环境中可能不可用，因为这些检测方法的成本较高。流感DIAs虽然比NAATs成本较低，但需要配套的阅读设备，同样在所有资源有限的环境中可能无法广泛获得。

低收入和中等收入国家（LMICs）因成本和可获得性问题可能面临进入障碍，这可能导致社会经济地位较低的人群难以获得服务，包括诊断测试，从而减少他们获取干预措施的机会。因此，缺乏诊断和检测的准入可能会加剧不平等现象，导致患者因未能诊断其疾病（如流感）而无法获得治疗。GDG认识到这一点，并鼓励各司法管辖区改善高风险进展为严重流感患者的诊断测试准入。

此外，目前有一款世卫组织推荐的用于非严重流感的药物baloxavir，且应在症状出现后48小时内使用。因此，在医疗环境中，准确的检测必须与治疗护理路径相结合。鉴于此建议要求理想情况下在症状出现后的两天内使用baloxavir进行治疗，因此需增加药物的可及性并确保其合理使用。

适当的诊断测试使用对于实施而言至关重要。因此，需要提高流感诊断测试的可获得性和使用率，以改善对药物的访问，尤其是在疾病的早期阶段。然而，卫生保健系统必须获得选择和实施诊断测试的专业知识，并选择最适合其环境的测试。参见诊断建议（参见）第10节）。

10.1. 1.2 理由

认识到社区流感病毒流行率对诊断检测的影响是重要的。当社区中流感病毒的传播率较高时，大多数NAAT结果为阳性的患者确实患有流感，但也有一定数量的结果为阴性的患者实际上也患有流感。当社区中流感病毒的传播率较低或不流行时，大多数NAAT结果为阴性的患者确实没有患流感，但也有少量结果为阳性的患者实际上并没有患流感。同样的情况也适用于流感的DIAs。

考虑替代方案，如进行PCR检测并在根据结果决定是否治疗的情况下等待，将涉及相当大的可行性和接受性限制。在不进行测试的情况下对所有患者进行治疗意味着将有相当大比例的人群被不必要的治疗，尤其是在低流行情况中。GDG指出，这会导致对稀缺资源（即在此情况下为巴洛沙韦，世界卫生组织推荐的治疗药物）的不当使用、过度使用治疗可能会增加抗菌素耐药性的风险，并使患者暴露于不必要的不良事件中。不治疗任何患者将导致流感患者经历更长的病程，尤其是在高流行情况下，这将构成相当大比例的人群。

The conditional 建议反映了相对于检测策略对患者至关重要结果的影响具有较低确定性的证据，并且很可能各种策略在这些结果上的差异非常小。然而，专家组（GDG）也指出，如果更有效的治疗方案可用，对生命质量调整后的生存时间（QALYs）的影响可能会受到影响。

这一建议优于其他选项，即在该情景中对所有患者进行治疗、不进行任何患者治疗或进行PCR检测并等待测试结果以决定是否推荐抗病毒治疗。

10.1. 1.3 实用信息

测试结果的解释应考虑社区中流感病毒的流行程度（高或低流行），作为预测测试疾病概率的一部分。

流感NAATs和DIAs在症状出现后3-4天内采集上呼吸道标本时最为准确。从疑似流感患者处采集高质量的上呼吸道标本非常重要。流感病毒检测的最佳样本来自鼻咽部，无论是鼻咽拭子还是鼻咽吸取物。通过分别采集鼻拭子和咽喉拭子标本并放入同一个无菌容器中进行检测，也可以获得较高的流感病毒检出率。正确解读测试结果，尤其是流感DIAs阴性结果的解释，在高流感流行期间对于疑似非严重流感但有进展为严重流感风险的患者尤为重要。

10.1. 1.4 Summary

假设：对于老年人患者（即高风险严重流感后遗症患者），患有轻度流感样疾病（季节性检测前流感概率为24.3%），且流感检测呈阳性的患者，将接受一次剂量的巴洛沙韦治疗，症状持续时间缩短（减少1.02天）且不良事件发生率比未治疗个体高10%。此外，基于世卫组织系统审查的结果，未考虑该治疗带来的住院或死亡率益处。

就质量调整寿命日(QALDs)而言，总体首选策略是“PCR等待”，然后是“NAAT”，“DIA”（

Table 10.1) 与“不治疗”策略相比，“PCR等待”策略每10万人提供了23,337个无症状日，并且与额外的5,010例不良事件相关。这相当于每10万人总体上获得了4,529个质量调整生命年(QALYs)。（

Table 10.1，图 10.1) “全面治疗”策略的结果比“不治疗任何个体”更差，因为它不当地区别处理了大量个体(individuals)。（

Table 10.1，图 10.1) 并且与最多的不良事件相关。采用“PCR-treat”策略的结果与“全部治疗”策略类似，因为

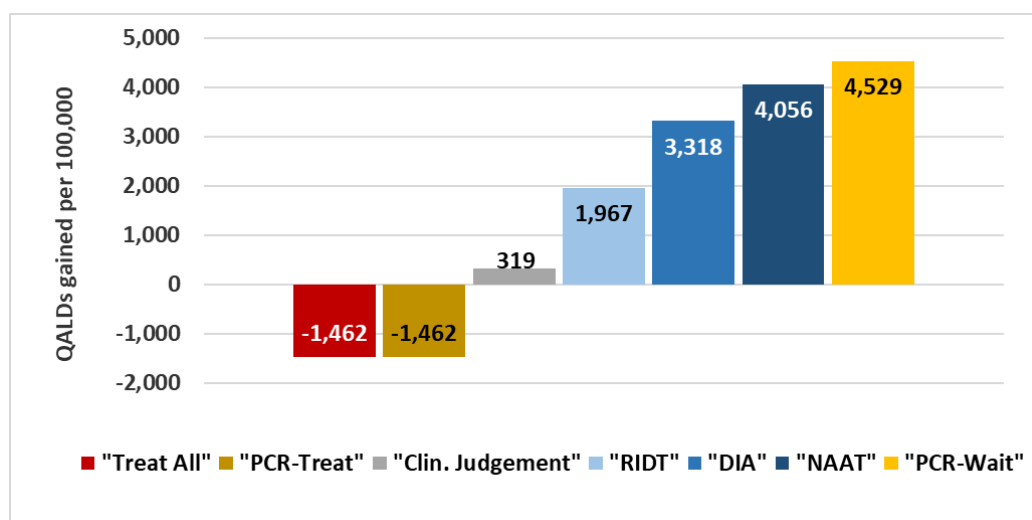
在接受测试结果之前, 我们给予巴洛沙韦的完整方案 (单剂量)。

表 10.1 非严重流感样疾病患者检查策略的结果。

Strategy	适当的治疗(比例)			健康结果(每 100 000)		
	适当的不当不良 (流感 , (流感 , (无流感 , 事件 receives 不 receives 治疗) 接受 treatment) treatment)			症状 - 免费天 gain	QALD 收益 / 损失	
对待所有	0.242	0.000	0.758	13 376	24 660	-1462
PCR - 治疗	0.242	0.000	0.758	13 376	24 660	-1462
不治疗	0.000	0.242	0.000	2 930	0	0
临床判断	0.087	0.155	0.167	5 338	8846	319
RIDT	0.098	0.144	0.003	3089	9958	1967
DIA	0.172	0.070	0.022	3451	17 565	3318
NAAT	0.205	0.037	0.014	3374	20 881	4056
PCT - 等待	0.229	0.013	0.016	3431	23 337	4529

数字免疫分析测试 (DIA)、核酸扩增检测 (NAAT) 和聚合酶链反应 (PCR) ; 质量调整生命年 (QALDs) ; 流感快速诊断测试 (RIDT)。无症状天数和质量调整生命年收益相对于“不予治疗”策略进行计算。

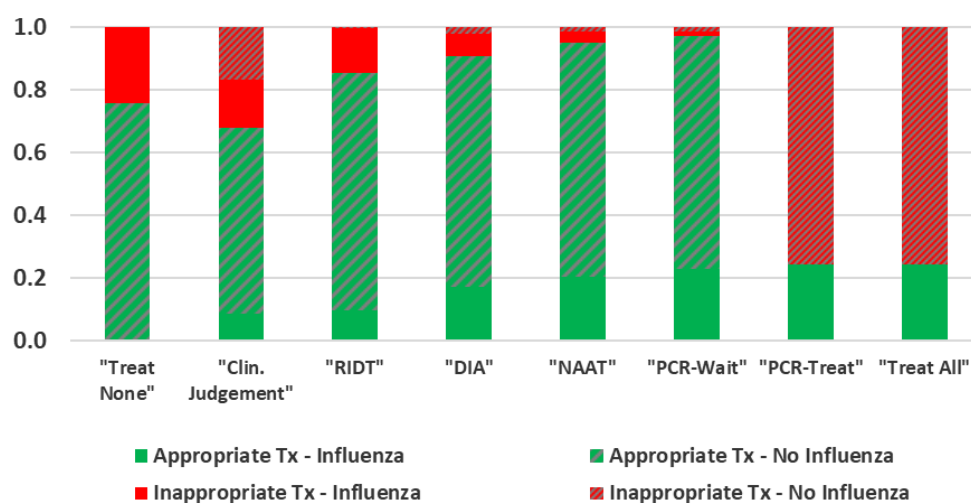
图10.1 每10万人中相对于“不治疗”策略的质量调整生命年增加情况 (非严重流感样疾病)



DIA, 数字免疫测定; NAAT, 核酸扩增检测; PCR, 聚合酶链反应; QALD, 质量调整生命年; RIDT, 快速流感诊断测试

注意：“PCR-treat”策略（即一开始就对所有人进行治疗，在24小时后根据阴性测试结果停止治疗）的结果与“Treat-All”策略相似，因为巴洛沙韦的完整治疗方案被作为单剂量提前给予。因此，“PCR-treat”策略下的所有患者都接受了与“Treat-All”策略类似的完整疗程。两种策略均与“Treat none”策略相比出现了QALY损失，原因是在所有治疗策略中不良事件的发生率最高。

图10.2 在研究策略下，非严重流感样症状患者中适当治疗的比例以及无流感患者中不适当治疗的比例。



注：绿色条形图表示接受治疗的流感患者，绿色条纹条形图表示未患流感且未接受治疗的患者，红色条形图表示未接受治疗的流感患者，红色条纹条形图表示接受治疗的非流感患者。

10.2 严重流感

老年人流感样疾病（严重病例，季节性流感测试概率为36.5%）患者，在检测流感呈阳性后，将接受奥司他韦治疗（5天疗程），住院时间缩短（平均少1.63天），不良事件发生率相对未治疗个体提高23%。根据WHO系统评价，此治疗不具有降低死亡率的优势。

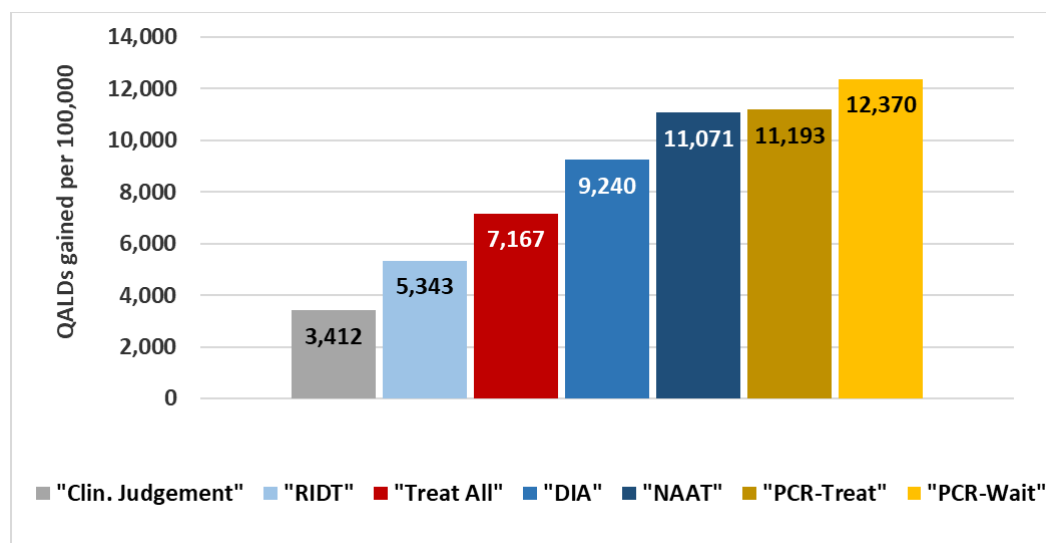
总体而言，基于QALDs的首选策略是“PCR-wait”，其次是“PCR-treat”和“NAAT”（表1 1.2）。与“不治疗”策略相比，“PCR-wait”策略减少了每10万人中住院天数56,212天，并且与额外的1,202起不良事件相关。这相当于每10万人整体获得了12,370个QALD。Table 10.2，图 10.3).

表 10.2 针对患有严重流感样疾病的患者所检查的策略的结果

Strategy	适当的治疗(比例)			健康结果(每 100 000)		
	适当 (流感， receives treatment)	不合适 (流感，确实 不接收 treatment)	不合适 (没有流感， receives treatment)	不利 事件	症状 - 免费天 gain	QALD gain/ loss
对待所有	0.000	0.364	0.000	4431	0	0
PCR - 治疗	0.131	0.233	0.139	6935	21 348	3412
不治疗	0.148	0.216	0.003	4887	24 093	5343
临床 判断	0.364	0.000	0.636	15 042	59 311	7167
RIDT	0.260	0.104	0.018	5475	42 385	9240
DIA	0.309	0.055	0.011	5515	50 331	11 071
NAAT	0.345	0.019	0.013	7501	56 212	11 193
PCT - 等待	0.345	0.019	0.013	5633	56 212	12 370

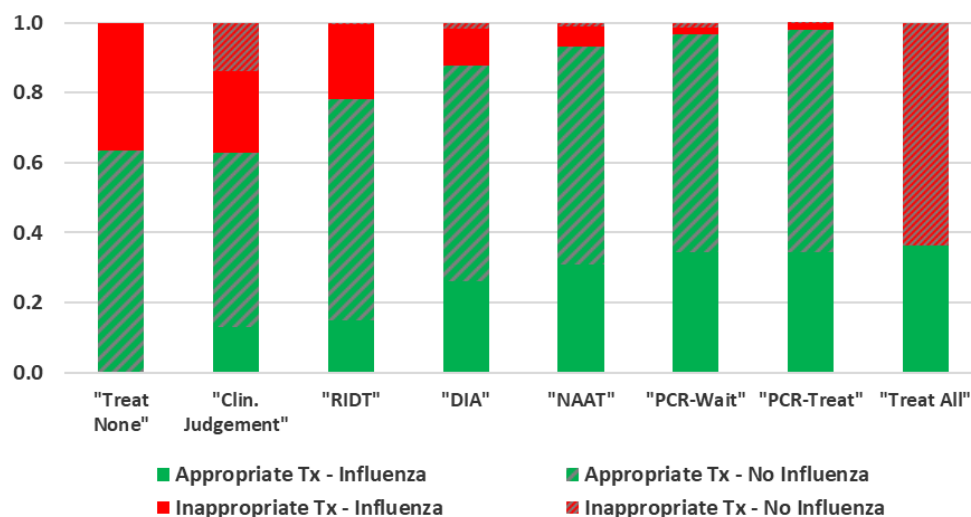
注：DIA-数字免疫测定试验；NAAT-核酸扩增试验；PCR-聚合酶链反应；QALDs-质量调整生命年；RIDT-快速流感诊断测试。症状无症状天数和QALDs增加是相对于“不予治疗”策略计算得出的。

图10.3 每100000人口在严重流感样疾病情况下相对于“不治疗”策略的质量调整生命年增加情况



注：DIA-数字免疫分析；NAAT-核酸扩增检测；PCR-聚合酶链反应；QALDs-质量调整生命年；RIDT-快速流感诊断测试。

图10.4 检查策略下的治疗适宜性（严重流感样疾病患者中适当治疗的比例及无流感患者中不适当治疗的比例）



注：绿色条形图表示接受治疗的流感患者，绿色条纹条形图表示未患流感且未接受治疗的患者，红色条形图表示未接受治疗的流感患者，红色条纹条形图表示接受治疗的未患流感患者。

10.2. 1 严重疾病中的流感检测类型

有条件的建议

在疑似严重流感病毒感染的患者中，我们 **建议使用高灵敏度和高特异性测试(NAAT 或 PCR)** 用于诊断流感和治疗所有 WHO 推荐的抗病毒药物阳性的患者。

如果高度敏感和特异性的检测方法可用，但结果将会延迟超过24小时，则建议使用世卫组织推荐的抗病毒药物进行治疗，并在检测结果为阴性时停止治疗（有条件推荐，证据质量较低）。

- 如果NAAT检测可用且结果可快速获取，则这是首选的方法。
- 如果PCR检测可用且结果可在24小时内获得，则“PCR等待”是一种合理的做法。
- 如果PCR检测可用但结果无法在24小时内获得，则“PCR治疗”可能是一种合理的做法，前提是如果测试结果为阴性则停止治疗。

10.2. 1.1 决定证据

好处和危害

净收益小，或差异小

在备选方案之间

核酸扩增检测（NAATs），包括RT-PCR，是分子检测方法，用于检测呼吸道标本中的流感病毒核酸。NAATs对检测呼吸道标本中的流感病毒核酸具有高灵敏度和高特异性。

住院患者使用NAATs可能与轻微增加的QALDs相关。目前，唯一被推荐用于严重流感患者的抗病毒药物是奥司他韦。其在降低死亡率、ICU入院率以及可能减少住院天数方面的效果尚不明确，QALD值的差异非常小。采用全面治疗策略也仅导致轻微的QALD值增加，但重要的是，各选项之间的总体差异非常小。

证据的确定性

Low

这些建议是条件性的，因为它们并非基于测试策略的RCT研究得出。这些建议源自一个决策分析模型，该模型包含了诊断测试特性、疾病流行病学、治疗效果和效用等方面的输入参数，其中许多参数基于相对较低质量的数据。决策分析使用了高收入国家的数据，并未正式纳入成本因素。

价值观和偏好

预期没有实质性变化

应用商定的价值观和偏好 (请参阅 *Section 11.2*)，GDG推断，大多数了解情况的严重流感病毒感染患者会选择使用流感NAATs (分子检测)。

资源和其他考虑因素

重要问题或未调查的潜在问题

可行性和可接受性

流感 NAAT 和其他流感分子测定可能由于其成本而在许多临床环境中不可用。

获得流感诊断

针对病毒性肺炎 (如流感或COVID-19) 的靶向治疗需要准确的检测来指导决策。这包括确保诊断结果可用，并能在指导治疗的时间框架内给出结果。由于该建议涉及在尽可能短的时间内使用奥司他韦进行治疗，因此确保适当使用诊断测试对于实施该建议至关重要。

10.2. 1.2 理由

当流感A型或B型病毒在社区人群中高流行时，在发病后3-4天内，NAATs (核酸扩增检测) 在上呼吸道标本中检测到流感病毒具有较高的阳性预测值。当流感A型或B型病毒在社区人群中低流行或不流行时，在发病后3-4天内，NAATs在上呼吸道标本中检测到流感病毒具有较高的阴性预测值。在严重流感病毒感染和下呼吸道疾病患者中，流感病毒感染

上呼吸道可能已经清除，但流感病毒复制可能正在下呼吸道进行；因此，采集下呼吸道标本进行流感NAAT或PCR检测可以帮助为疑似流感患者的临床管理提供更多信息。

GDG推断，“NAAT”策略和“PCR-treat”策略的边际增加在QALDs（质量调整生命年）方面的提升相比“全部治疗”策略更为优选，因为更精准的临床治疗更能避免资源浪费、过度使用抗病毒药物（这与抗菌素管理策略相悖），并避免患者不必要的暴露于不良事件中。GDG还指出，如果未来有更有效的抗病毒药物出现，这将影响模型在QALDs方面的输出结果。

10.2. 1.3 实用信息

测试结果的解释应考虑社区中流感病毒的流行程度（高或低流行）作为疾病预测试验的一部分。

流感NAAT检测在症状出现后3-4天内采集上呼吸道标本时最为准确。从疑似流感患者的患者采集高质量的上呼吸道标本非常重要。流感病毒检测的最佳阳性率来自鼻咽部标本，无论是鼻咽拭子还是鼻咽吸取物。通过分别采集鼻拭子和咽喉拭子并放入同一无菌标本容器中进行检测，也可以获得较高的流感病毒阳性率。对于在上呼吸道标本中通过流感NAAT检测为阴性且有下呼吸道疾病的患者，可能存在下呼吸道的流感病毒复制。因此，在下呼吸道疾病且疑似流感病毒感染但无确诊结果的患者中，可以采集下呼吸道标本（例如痰液、气管插管患者的气管吸取物、支气管灌洗液）并通过流感NAAT进行检测。

10.2. 1.4 Summary

假设：对于老年人患者（即高风险严重流感后遗症患者），如果他们患有非严重流感样疾病（季节性预检流感概率为24.3%）且检测结果为流感阳性，将接受一次剂量的巴洛沙韦治疗，并且症状持续时间缩短（减少1.02天），不良事件发生率比未治疗个体高10%。此外，

基于世卫组织系统的回顾，在考虑与治疗相关的住院或死亡益处时。

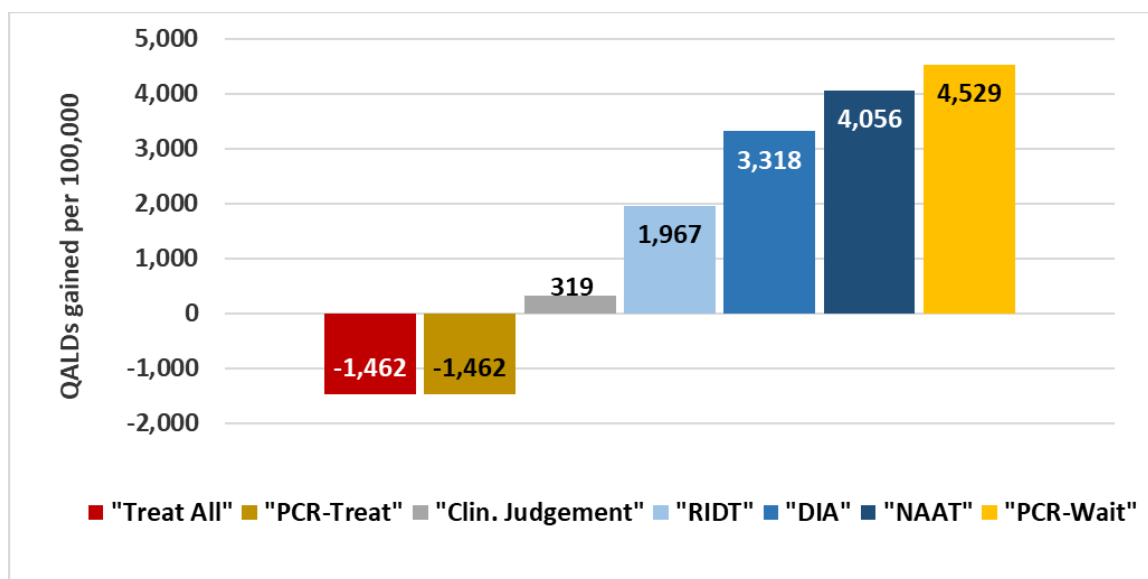
在质量调整生命年 (QALYs) 方面，总体上首选的战略是“PCR-wait”，其次是“NAAT”和“DIA” (表10.3)。与“不治疗”策略相比，“PCR-wait”策略为每10万人提供了23,337无症状日，且与每10万人增加501起不良事件相关。这相当于每10万人整体增加了4,529 QALYs。Table 10.3, 图 10.5) “全面治疗”策略的结果比“不治疗任何个体”更差，因为它不当地区别处理了大量个体 (Table 10.3, Table 10.3) 并且与最多的不良事件相关。采用“PCR-treat”策略的结果类似于“全部治疗”策略，因为在此策略中，在收到测试结果之前已给予了完整的巴洛沙韦疗程 (单剂量)。

表 10.3 非严重流感样疾病患者的检查策略结果。

Strategy	适当的治疗(比例)			健康结果 (每 100 000)		
	适当 (流感， receives treatment)	不合适 (流感，确实 不接收 treatment)	不合适 (没有流感， receives treatment)	不利 事件	症状 - 免费天 gain	QALD gain/ loss
对待所有	0.242	0.000	0.758	13 376	24 660	-1462
PCR - 治疗	0.242	0.000	0.758	13 376	24 660	-1462
不治疗	0.000	0.242	0.000	2 930	0	0
临床 判断	0.087	0.155	0.167	5 338	8846	319
RIDT	0.098	0.144	0.003	3089	9958	1967
DIA	0.172	0.070	0.022	3451	17 565	3318
NAAT	0.205	0.037	0.014	3374	20 881	4056
PCT - 等待	0.229	0.013	0.016	3431	23 337	4529

DIA，数字免疫测定试验；NAAT，核酸扩增测试；PCR，聚合酶链反应；QALDs，质量调整生命年；RIDT，快速流感诊断测试。无症状日数和质量调整日数的计算基于“不予治疗”策略。

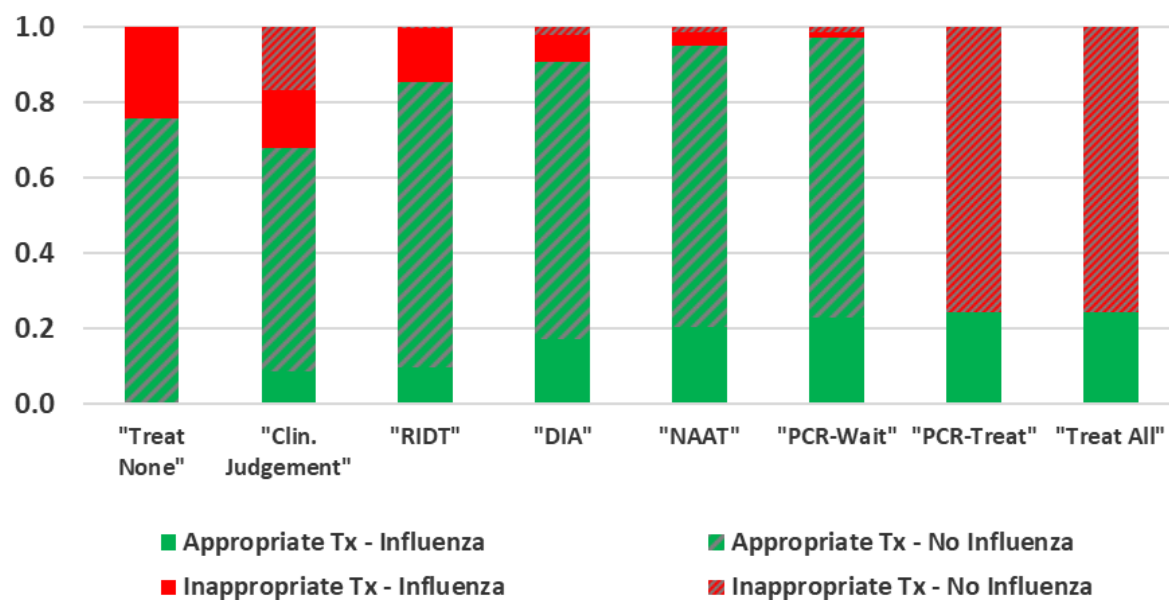
图10.5 每10万人中非严重流感样疾病患者相对于“不治疗”策略的质量调整生命年增加情况



DIA，数字免疫测定；NAAT，核酸扩增测试；PCR，聚合酶链反应；QALD，质量调整生命年；RIDT，快速流感诊断测试

注意：“PCR-treat”策略（即所有人一开始就接受治疗，在核酸检测结果为阴性后停药）的结果与“Treat-all”策略相似，因为巴洛沙韦的完整疗程作为单次剂量在一开始就给予了所有患者。因此，“PCR-treat”策略下的所有患者都接受了完整的治疗课程，类似于“Treat-all”策略。两种策略均与“Treat none”策略相比导致QALY损失，原因是这两种策略引起的不良事件最多。

图10.6 在研究策略下，适当治疗的比例（非严重流感样疾病患者中得到适当治疗的比例）和不适当治疗的比例（非流感患者中被错误治疗的比例）。



注：绿色条形表示接受治疗的流感患者，绿色条形带有斜线的是未患流感且未接受治疗的患者，而红色条形表示未接受治疗的流感患者，红色条形带有斜线的是未患流感但接受治疗的患者。

11. 本准则是如何创建的

11.1 准则制定过程

11.1. 1 Introduction

这些指南的发展遵循可信赖指南的标准，包括美国医学研究院的标准。 [87]，WHO [1] 和建议分级评估、发展和评价 (等级) 工作组 [88, 89] .

11.1. 2 时间表

在2022年，世卫组织发布了流感病毒引起的严重疾病临床管理指南。该指南的开发过程始于2016年，并因COVID-19疫情而推迟。由于该指南的制定工作已超过7年，并且其范围不包括非严重流感，世卫组织指南指导委员会识别出需要更新该指南的需求，相关规划于2022年底开始。

2023 年初，世卫组织指导委员会小组成立 (见 *Section 11.1* 并且先前发布的指南中存在空白和不足之处。2023年5月，提交了一份规划文件给WHO指南审查委员会审批；该文件在2024年1月经过两次额外修订后获得批准。

2023 年，世卫组织选择并召开了流感 GDG (见 *Section 11.1*). 专家小组 (GDG) 是由来自世卫组织所有区域的多学科成员组成的团队，包括流感技术专家、研究人员、一线临床医生、患者代表和其他相关方。为此次指南更新，专家小组还纳入了一位健康伦理、公平和正义方面的专家，以应对提供兼顾全球不同地区流感治疗和诊断可及性的建议所面临的挑战。世卫组织也确保了专家小组在性别平衡和地域代表性方面得到了保障。

GDG首次会议于2023年10月2日召开。在此次会议上确认，本次指南更新将在2022年版的基础上增加对非严重疾病治疗和使用抗病毒药物作为流感预防的处理方法。PI CO问题根据以下参数进行了制定。

11.1. 3 PICOs

The **感兴趣的人口** 包括疑似或确诊流感病毒感染的人员，涵盖季节性流感、大流感和人畜共患流感。以下亚组预先指定：

- 流感类型：季节性流感病毒、人畜共患流感病毒、大流行流感病毒；
- 确诊或疑似感染；
- 年龄：<2 岁的儿童；或儿童；或成人和青少年；或老年人 (≥65 岁)。
- 高风险不良预后患者：
 - 孕妇或产后两周内的妇女；
 - 体质指数 (BMI) >40 的肥胖患者；
 - 具有潜在健康状况的患者——包括慢性呼吸系统疾病、心血管疾病患者；
 - 免疫抑制患者。

关键利益的结果也确定如下：

- 死亡率；
- 住院率；
- 住院时长；
- 进入ICU；
- 进展为机械通气；
- 症状持续时间；
- 抗病毒耐药性的出现；
- 与治疗干预相关的不良事件。

11.1. 4 证据综合

2023 年，证据审查由四个独立的学术团体外部委托进行，具体如下：

郝 kukui 骊和其加拿大麦吉尔大学的同事进行了一项关于严重流感抗病毒药物的随机对照试验系统的回顾研究。系统回顾团队分析了从各个数据库创设至今至2023年9月20日收录的所有住院患者（疑似或实验室确诊流感）的随机对照试验（RCT），并将直接作用的抗病毒药物与安慰剂、标准治疗或其他抗病毒药物进行了对比。

郝博士及其同事还完成了一项关于非严重流感抗病毒药物的系统回顾。研究团队再次搜索并分析了从数据库创建之日起至2023年9月20日之间发布的RCT（随机对照试验），比较了直接作用的抗病毒药物，包括但不限于巴洛沙韦、法维拉韦、兰尼铵、奥司他韦、帕拉米韦、乌米芬诺韦和扎那米韦，与无干预措施、安慰剂、标准治疗或另一种抗病毒药物的比较结果。

郝博士及其同事还完成了一项针对流感预防的抗病毒治疗系统的回顾。作为本指南的一个新章节，该研究涉及对截至2023年9月的所有相关数据库进行全面搜索，以评估直接作用的流感抗病毒药物与另一种抗病毒药物、安慰剂、标准护理或无治疗措施相比，在预防流感方面的有效性和安全性。郝博士于2023年12月在GDG会议上进行了报告。

新加坡南洋理工大学和新加坡国立大学的Barnaby Young博士及其同事此前于2022年进行了系统回顾，评估了严重流感辅助免疫调节疗法。该团队更新了之前于2019年1月进行的搜索，并将本次回顾的时间范围限定为2019年至2023年。由于没有发现特定的随机对照试验（RCT）来研究皮质类固醇在严重流感中的作用，因此分析了其他多种间接证据来源。2023年的系统回顾中已识别出16项针对社区获得性肺炎的皮质类固醇作为辅助治疗的随机对照试验（RCT）。[90] 此外，一项由Cochrane组织进行的回顾性研究，该研究调查了皮质类固醇对流感影响的观察性研究结果，被用于支持这一指南的证据。[53] 由于这篇Cochrane综述于2020年发布，因此在2020年至2023期间，我们通过Embase/MEDLINE进行了搜索，使用了与Cochrane综述相同的研究策略。共识别出四项观察性研究，这些观察性数据作为摘要结果表的一部分提供给了临床实践指南小组（GDG）。Dr Young于2023年12月参加了临床实践指南小组的会议，以虚拟方式参会。

渥太华心脏研究所的Shannon Kelly博士及其团队开展了一项系统回顾和荟萃分析，研究了在低细菌共感染风险的非确诊症状性流感患者中抗生素使用的状况。搜索范围包括从数据库启动到2023年10月14日为止的MEDLINE、Embase和Cochrane数据库。Shannon Kelly博士于2023年12月在虚拟的GDG会议上进行了报告。根据之前的指导原则，领导委员会和GDG认识到需要审查针对人群的流感诊断检测策略。

值得注意的是，GDG指出，在使用GRADE方法时，需要评估替代检测方法对患者重要结果影响的估计值，以便做出推荐。GDG预期不会找到直接比较流感检测策略的观察性研究或随机对照试验（RCTs），因此建议采用建模方法。来自多伦多健康经济与技术评估协作组、大学健康网络的Yeva Sahakkyan和Dr Beate Sander开发了一个基于近期相关元分析数据的决策分析模型，以评估流感样疾病患者的最优检测策略，为抗病毒治疗提供QALY（质量调整生命年）方面的信息。决策工具的参考案例包括：a) 非严重流感样疾病的65岁患者到门诊就诊；或b) 严重流感样疾病的65岁患者住院治疗。对于每个参考案例，评估了六种策略：

1. 没有测试，并且不要治疗任何患有ILI的人（“无治疗”）；
2. 没有测试和对待每个人（“对待所有”）；
3. 没有基于临床判断（“临床判断”）的测试和治疗个体；
4. 对所有患者进行快速检测，如果检测出流感阳性，则进行治疗；
5. PCR测试，并治疗每个人，直到结果可用（“PCR治疗”）；
6. PCR测试，但不要治疗，直到结果可用（“PCR等待”）；

萨哈克扬女士和桑德博士在2023年12月的GDG会议上进行了presentations。根据之前的指导方针，指导委员会识别出一个需求，即确定非严重流感患者住院（即发展为严重流感）的基线风险。此外，指导委员会还要求对观察性数据进行分析，以确定哪些风险因素在决定个体患者从非严重流感进展到严重流感的风险中起重要作用。

霍启球博士及其McMaster University的同事们受委托系统地回顾可用的观察数据，以确定流感患者（包括重症和非重症）的预后，并确定疾病进展的风险因素。主要数据库，包括MEDLINE、Embase、Cochrane中央注册对照试验、护理及相关健康文献累积索引和全球健康数据库，从每个数据库的inception搜索至2023年10月26日。

研究包括了报告因实验室确诊的流感病毒感染而住院和/或死亡的流感患者的相关研究 (可供在线访问) 。 [here](#)) [86] 。

11.1. 5 GDG 会议：等级 - 在提出建议时考虑决定的证据

在2023年12月，召开了一次混合（面对面和虚拟）指南开发者小组（Guidance Development Group, GDG）会议，以回顾系统评价团队的研究结果并制定建议。在此次会议上，使用了GRADE方法评估证据的整体质量，该质量水平不能高于任何被考虑为影响建议的关键结果的最低质量评级。采用了标准的方法来调整证据的质量或信心水平，包括偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚、混杂偏倚、剂量反应或大效应。

在评估观察性数据以确定流感患者的基本风险时，由于在GDG会议期间此类数据不可用，因此基线风险是基于少量高质量的观察性研究和系统评价中使用的抗病毒药物有效性RCT数据进行估算的。基线风险的审查于2024年3月完成，并将结果及时提供给GDG。令人欣慰的是，在GDG审查之前和系统评价中发现的基线风险估计值之间的差异很小。GDG决定事先不考虑成本因素来确定建议的强度和方向，因为未进行成本效果分析。尽管如此，干预措施的成本以及指南的应用所需资源在GDG成员中进行了讨论，可行性是证据到决策框架的重要组成部分。具体而言，一些GDG成员担心，有利于特定干预措施的有条件推荐可能在资源有限的环境中难以实际应用。然而，关于建议强度的决定因素以及对有条件推荐的解释与标准的GRADE指导原则保持一致。换句话说，支持某种干预措施的有条件推荐是指“对疑似或确诊流感病毒感染者给予该干预措施”。

11.1. 6 GDG 决策

在提出建议时，GDG 考虑了效益和危害的程度、支持效益和危害程度估计的质量（从极低到高）以及他们对相关方（特别是流感病毒感染患者）的价值观和偏好的看法。从患者、临床医生和政策制定者的视角对强烈推荐和有条件推荐的解释见表 12.1。

表 11.1 建议的强度

Implications for...	强烈推荐 “我们推荐”	有条件推荐 “我们建议”
患者	在这种情况下，大多数人会想要建议的行动方案想要建议的行动方案，但是只有少数人不会。	大量的少数人不会。
临床医生	大多数患者应该接受建议的行动方针。	不同的选择将适合不同的患者。患者将需要帮助达成一致的管理决策他们的价值观和偏好。
政策制定者	建议可以是作为政策。	有必要进行实质性的辩论和利益相关者的参与。

如果就推荐意见未能达成共识，则将通过投票来最终确定推荐意见，且必须有超过80%的多数票才能采纳强烈推荐。工作组批准的比例超过50%时可以提出条件性推荐。

保持一致的建议方针，GDG 在最近对指南小组的建议中也采取了同样的做法，即使缺乏足够的证据，仍试图提出建议，以支持临床医生和患者在不确定性面前，并鼓励进一步的研究。在此过程中，GDG 考虑了与关键结果相关的所有可用证据的整体情况。当证据质量较低或非常低时，GDG 避免做出强烈推荐。关于理由、可行性、可及性以及公平性影响（如有）和实施考虑在内的讨论也得到了记录。公平性影响包括对任何有利于干预措施的建议在资源受限的医疗保健系统中的可行性影响进行定性讨论，以及在针对目标人群的其他健康需求（如支持性护理）背景下进行的讨论。

GDG 就所有建议达成共识，不需要正式投票。

11.1.7 最重要的差异

我们没有为GDG提供一个基于证据的关于最小重要差异 (MID) 的描述，定义为受试者或其代理认为在目标结果中具有重要意义的最小分差，无论是有益的还是有害的，这将导致患者或临床医生考虑改变患者的管理方案。 [91] GDG因此依赖于他们对经过充分告知的患者而言，在关注的结果中认为是最小临床重要差异 (MID) 的标准判断。这包括对GDG进行调查，以具体研究非严重流感症状持续时间的首选MID。

表 11.2 兴趣结果的最小重要差异

	MID
入院	15 per 1000
死亡率	3 per 1000
机械通气	10 per 1000
不良事件	10 per 1000
住院时间	1 day
症状解决时间	1 day

11.1.8 同行评审

2023 年 3 月，进行了单独的同行评审，以评估指导文件的可用性和清晰度 (见 *Section 11.1* 对于外部审查小组的成员)。

11.2 价值观和偏好

我们未向GDG提供基于证据的患者在流感临床管理中关于治疗决策的经验、价值观和偏好的描述。

因此，GDG 依靠他们对经过仔细权衡治疗的益处、危害和负担后，well-informed 患者会重视的内容的判断。GDG 中有积极贡献的患者代表。

审议。GDG 同意以下价值观和偏好将是消息灵通的患者的典型特征：

- “大多数患者会选择使用一种对患者认为重要的结果有轻微但重要影响的药物，前提是这种药物导致不良反应的可能性较低，且在出现不良反应时这些反应较为轻微。”
- “大多数患者会对存在较大不确定性效益的药物持谨慎态度，只有当低确定性证据表明该药物具有益处、其不良反应发生的可能性较低且在出现不良反应时这些反应较为轻微时，才会考虑使用。”

决策的关键在于专家组推断出的每种重要结果的重要性门槛。以一个例子说明，专家组认为，对于高风险进展为严重流感患者的巴洛沙韦治疗，其重要性门槛将是住院率减少15/1000。

此外，委员会还推断，便利性与负担之间的权衡对患者来说非常重要。例如，就巴洛沙韦而言，委员会指出该药物只需口服一次剂量。这对面向患者来说非常便利，从而增加了该干预措施的吸引力。

除了从个体患者的角度考虑外，GDG 还考虑了人口层面的观点，在此过程中，可行性、接受度、公平性和成本成为了重要的考量因素。每项建议的具体价值和偏好讨论及其相关的可行性和资源配置考虑也得到了阐述。

11.3 管理利益申报

各工作组联合主席及所有成员和外部专家审阅员在每次会议开始前或之前提交利益冲突声明（DOI），并在每次会议开始时有机会更新其DOI。这些声明由负责的技术官员审查并清除，并与WHO合规、风险管理及伦理部门讨论。两位GDG成员声明了潜在的利益冲突。

The 三位GDG联合主席（郭亚特教授也担任方法学家）没有财务或知识上的利益冲突。GDG成员也没有

执行系统审查，制定等级证据档案或编写最终文件。

一个在药理学方面具有专业知识的顾问（Andrew Owen教授）参与了指南开发过程，但是一名非投票成员。

安迪·格雷：是南非药品监管局（South African Health Products Regulatory Authority）下辖的三个顾问委员会成员：名称和分类委员会（主席）、药物流行病学委员会、法律委员会。Gray先生还是南非国家基本药物列表委员会成员，并担任儿科专家评审委员会主席。他还是世界卫生组织（WHO）合作中心的联合主任，该中心专注于制药政策和基于证据实践，位于夸祖鲁纳塔尔大学的药物科学系。 **不需要采取任何行动。**

尼达·卡迪尔：担任“急性重症患者呼吸道病毒研究网络”的主要研究者。这是一个由美国疾病控制与预防中心（CDC）开展的观察性和前瞻性公共卫生监测活动，旨在评估流感和COVID-19疫苗的有效性。所有资金均由CDC提供，并用于该研究的实施。没有商业或营利实体参与其中。预计该活动将持续到2023年。

不需要采取任何行动。

11.4 财政支持

本准则得到了美国卫生与人类服务部全球事务办公室的财务支持。

12. 如何访问和使用本指南

12.1 如何访问指南

- [世卫组织网站 PDF 格式](#) ; • [M AGIC 在线平台](#) .

12.2 如何浏览本指南

最终用户需要理解强推荐和条件性推荐的确切含义（详见下文），以及证据的确信程度（即研究中效果估计值代表治疗真实效果的程度）。

对于每个建议，可通过以下选项卡在线获取其他信息：

研究证据：读者可以在 GRADE 概要发现表和叙述性证据总结中找到支持建议的研究证据详情。

决定的证据：绝对的利益和危害被总结出来，并且还包括了患者的价值观和偏好、治疗的实际实施问题以及资源、适用性、可行性和公平性等人权考量因素。这些后一类因素对于需要根据国家或地方的具体情况进行指南适应尤为重要。

理由：GDG在制定建议时如何考虑和整合证据作为决策因素，重点关注有争议和具有挑战性的问题。

实用信息：例如，药物的给药，持续时间和给药，或者如何在实践中应用测试来识别患者。

决策辅助工具：临床接触中共享决策的工具。

12.3 为卫生工作者提供的其他教育模块和实施工具

- [世卫组织严重急性呼吸道感染临床护理工具包：COVID - 19 适应](#) 提供适用于急性护理医院临床医生的算法和实用工具，这些临床医生管理成人和儿童急性呼吸道感染患者，包括严重肺炎、ARDS（急性呼吸窘迫综合征）、败血症和败血性休克。内容涵盖筛查、检测、监测和治疗等方面。 [世卫组织 SARI 全球临床平台](#) .
- [开放 WHO 季节性流感培训模块](#) .

本世卫组织指南还用于为 [世卫组织药品资格预审](#) .

13. 不确定性和未来研究

迫切需要对患者的价值观和偏好进行更好的循证理解。

其他重要的不确定性因素和临床工具箱中的关键缺陷由GDG（指南开发小组）识别出来。关键证据生成领域包括：

13.1 季节性流感

- 准确的临床工具以预测季节性流感的住院和死亡风险（尤其是关联和绝对风险与患者和病毒因素的相关性）；
 - 高确定性的疗效数据，针对非严重疾病患者和有进展高风险的患者的新老抗病毒疗法（以防止住院并改善疾病进程）。
-
- 高确定性的疗效数据支持新旧抗病毒治疗药物在严重疾病患者中的应用（以减少严重结果，包括死亡率）。严重疾病患者的抗病毒药物最佳剂量仍需进一步紧急研究。高风险患者的效果估计远不如低风险患者确定——这是优先事项；
 - 高确定性的疗效数据支持严重疾病患者辅助治疗（包括皮质类固醇和新型免疫调节剂）的应用；
 - 需要进行大规模、自适应随机对照试验，以调查联合使用抗病毒药物和免疫调节疗法对严重疾病患者的影响。
-
- 了解流感长期结果，包括轻症和重症患者的功能状态；
 - 新老抗病毒治疗在接触流感患者中的高确定性疗效数据（暴露后预防）。

13.2 新型甲型流感与人类高死亡率相关

- 对住院和死亡风险的理解（建立与患者和病毒因素相关的相对风险和绝对风险）；
- 新型流感A病毒感染患者的新老抗病毒治疗的高确定性疗效数据；
- 新型流感A病毒感染暴露患者的高确定性疗效数据（包括高职业传播风险者），涵盖暴露后的预防治疗。

应注意证据生成应包括所有患者群体，包括经常被排除在试验之外的群体（儿童、免疫抑制患者、孕妇）。巴洛韦德的安全数据是一个重要优先事项。

研究网络应采用高效的designs来生成证据，包括使用始终在线的平台（particularly对于严重疾病），并最大限度地实现协议的和谐化，以允许患者级数据进行适当的meta分析。

14. 参考资料

1. 世界卫生组织。世卫组织指南制定手册。2014. doi:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/145714/9789241548960_eng.pdf .
 2. 世界卫生组织。世卫组织流感指南流程图 - 分组图 (PDF 格式)。2024 (https://files.magicapp.org/guideline/84c4a487-5f9c-4696-ac0f-6ca570587056/files/WHO_flusion_guideline_flows_flu多少_fragreed_out_r68686880.pdf .
 3. 世界卫生组织。世卫组织流感指南流程图 - 分解图 (Powerpoint 格式)。2024 (https://files.magicapp.org/guideline/84c4a487-5f9c-4696-ac0f-6ca570587056/files/WHO_flusion_guideline_流程图_-_broken_out_r686880.pptx .
 4. 世界卫生组织。世卫组织流感指南流程图 (PDF 格式)。2024 (https://files.magicapp.org/guideline/84c4a487-5f9c-4696-ac0f-6ca570587056/files/WHO_flusion_guideline_flowr多少_r686879.pdf .
 5. 世界卫生组织。世卫组织流感指南流程图 (Powerpoint 格式)。2024 (https://files.magicapp.org/guideline/84c4a487-5f9c-4696-ac0f-6ca570587056/files/WHO_flusion_guideline_floward_r686879.pptx .
 6. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S et al. 全球季节性流感相关呼吸系统死亡率估计：一项建模研究. Lancet. 2018;391:1285-300. doi:
[https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2) .
 7. 世界卫生组织。流感 (季节性) 关键事实。2023 年 ([https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(季节性\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(季节性))) , 2024 年 7 月 8 日访问)。
 - 王X, 李Y, O'Brien KL, Madhi SA, Widdowson MA, Byass P等. 2018年全球5岁以下儿童与季节性流感相关的呼吸道感染负担：一项系统审查和建模研究. *《柳叶刀全球健康》*, 2020 ; 8:e497-e510. doi: [https://www.doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30545-5](https://www.doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30545-5) .
 9. 奈尔 H, 布鲁克斯 WA, 凯茨 M, 罗卡 A, 赖克利 JA, 马迪 SA 等. 季节性流感在幼儿中引起的呼吸道感染全球负担：一项系统回顾和meta分析. 《柳叶刀》. 2011;378:1917-30. doi:
[https://www.doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61051-9](https://www.doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61051-9) .
 10. 松崎裕, 合住真理, 永井洋, 菅井幸美, 笠枝俊, 酒村真等. 儿童感染流感C病毒的临床特征. 《感染症杂志》. 2006;193:1229-35. doi: <https://www.doi.org/10.1086/502973> .
- 世界卫生组织. 医疗机构中急性呼吸道传染病和大流行病感染预防与控制指南. 世界卫生组织.

组织；2014 年(9241507136；

https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/112656/9789241507134_eng.pdf?sequence=1 .

世界卫生组织. 关于空气传播病原体拟议术语的技术咨询报告. 世界卫生组织; 2024 (9240089187;

<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376496/9789240089181-eng.pdf>

13. 姚 J, 格兰姆 M, 帕特利克 J, 奎莎塔·布纽埃达梅奎塔 PJ, 阿尔伯特 B, 刘 F 等. 季节性流感症状患者呼出气中的传染性病毒. 美国国家科学院院刊. 2018;115(3):1081-6. doi:

<https://www.doi.org/10.1073/pnas.1716561115> .

14. 世界卫生组织. 流感 (禽流感和其他人畜共患病) 关键事实. 2023 ([https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(禽类和其他动物共患病\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(禽类和其他动物共患病))) , 2024 年 7 月 8 日访问) 。

15. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC 等. 成人和青少年 uncomplicated 流感中 baloxavir marboxil 的应用. 《新英格兰医学杂志》. 2018;379:913-23. doi: <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1716197> .

世界卫生组织. 流感病毒引起的严重疾病临床管理指南. 2022. doi:

<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/352453/9789240040816-eng.pdf> .

17. 高 Y, 赵 Y, 刘 M, 罗 S, 陈 Y, 陈 X 等. 抗病毒药物治疗轻度流感：一项基于随机对照试验的系统评价和网络meta分析. medRxiv. 2024:2024.05.28.24307936. doi:

<https://www.doi.org/10.1101/2024.05.28.24307936> .

18. 高玉, 戈伊特 G, 奥耶基 TM, 刘猛, 陈宇, 赵岩等. 严重流感治疗的抗病毒药物：一项基于随机对照试验的系统评价和网络meta分析. 《柳叶刀》. 2024;404:753-63. doi:

[https://www.doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01307-2](https://www.doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01307-2) .

19. Young BH, S. X.; Leo, Y - S. 严重流感的辅助免疫调节疗法：系统评价和荟萃分析. 2023 (https://files.magicapp.org/guideline/84c4a487-5f9c-4696-ac0f-6ca570587056/files/SR_manager_2023_R1_r687442.docx .

库马里 R, 周德华 S D, 秦安 A, 佐恩德 Z, 米希娜 M, 王宇等. 抗流感病毒方法. 临床微生物学评论. 2023;36:e0004022. doi:

<https://www.doi.org/10.1128/cmr.00040-22> .

21. Krammer F , Smith GJD , Fouchier RAM , Peiris M , Kedzierska K , Doherty PC 等人. 流感. 自然评论疾病引物. 2018; 4 : 3.

<https://www.doi.org/10.1038/s41572-018-0002-y> .

22. 贝格尔 JH , 海登 FG. 临床实践中的流感治疗：挑战与近期进展. 冷泉港视角医学. 2021;11. doi:

<https://www.doi.org/10.1101/cshperspect.a038463> .

23. 刘宇, 瑞图尔·斯蒂芬, 杜瓦尔·维多里亚, 贾静, 邹一鸣, 王Year等人. baloxavir marboxil 在中国受试者中的药代动力学、安全性和模拟疗效研究.

- 个人。Clin Transl Sci。2022；15：1196-203。
<https://www.doi.org/10.1111/ctts.13237>
24. 右原拓郎, 贺登禧, 河口健司, 好户卓, Hurts AC, de Jong MD等. 减少巴洛昔韦敏感性的治疗过程中出现的流感变异病毒：对单纯性流感临床和病毒学结果的影响。《感染病杂志》。2020;221:346-55. doi: <https://www.doi.org/10.1093/infdis/jiz244>。
25. 罗氏制药公司。产品特性摘要：Xofluza(baloxavir)。2021 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofluza-epar-product-information_en.pdf)。
26. 陈 Ej, 贝吉 Rh, 刘艾丽, 翟 Tom. 孕妇中抗流感病毒药物的临床有效性与安全性。开放感染病杂志。2021;8:eab138. doi: <https://www.doi.org/10.1093/ofid/ofab138>。
27. 巴克 JB, 布洛克 SL, 加加斯 SE, 马库蒂基夫 LB, 科林斯 C, 赛义ghi M 等. 在5至11岁流感感染儿童中巴罗瓦西尔玛布克斯的安全性和有效性：一项Phase 3研究的事后分析。儿科传染病杂志。2023;42:983-9. doi: <https://www.doi.org/10.1097/inf.0000000000004062>。
- hirotsu n, sakaguchi h, fukao k, kojima s, piedra pa, tsuchiya k 等. 布拉克索韦在感染流感病毒的儿科患者中按年龄分组的安全性和临床及病毒学结果：日本进行的两个儿科研究的基于年龄的汇总分析。BMC儿科, 2023; 23:35. doi: <https://www.doi.org/10.1186/s12887-023-03841-5>。
29. 用于流感的 Moscona A. Neuraminidase 抑制剂。N Engl J Med. 2005; 353: 1363 - 73. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMr050740>。
- 胡塞因M, 加尔文HD, 哈伊TY, 诺斯福德AN, 胡塞因M. 甲型流感病毒的药物耐药性：流行病学和管理。《感染与药物抵抗》。2017;10:121-34. doi: <https://www.doi.org/10.2147/IDR.S105473>。
31. Japan PaMDAo. Regulatory review of Inavir (Ilaninamivir). 2010 (<https://www.pmda.go.jp/files/000211260.pdf>)。
32. Lampejo T. 流感和抗病毒耐药性：概述。欧洲临床微生物感染疾病。2020; 39: 1201 - 8. doi: <https://www.doi.org/10.1007/s10096-020-03840-9>。
33. 基疗 M, 迷真 K, 萩原叶央 Y, 稻石 K, 高川 C, 周防 K 等. 甲型流感病毒对奥司他韦治疗儿童患者的耐药性描述研究。《柳叶刀》。2004;364:759-65. doi: [https://www.doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16934-1](https://www.doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16934-1)。
34. Roche Pharma AG. Summary of product features: Tamiflu (奥司他韦). 2012 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information_en.pdf)。
35. 美国食品和药物管理局 (FDA)。药物评价 [NDA 21, 087 / S - 062 NDA 21, 246 / S - 045]。2012 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/summary_review/2012/021087Orig1s062021246Orig1s045SumR.pdf)。

36. BioCryst 制药公司。产品特征摘要: Rapivab (帕拉米韦)。2024 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/206426s009lbl.pdf) .

37. 葛兰素史克。产品特性总结: 瑞乐沙 (扎那米韦)。2023 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021036s034lbl.pdf) .

38. 斯特瓦尔特 A, 格罗兹 E, 内斯恩 L. 核苷类似物在管理呼吸道病毒感染中的作用: 机制与临床疗效. 《当前病毒学意见》. 2022;57:101279. doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.coviro.202.101279> .

39. Goldhill DH, Te Velthuis AJW, Fletcher RA, Langat P, Zambon M, Lackenby A 等. 帕拉维拉韦对流感病毒的抗药机制. 美国国家科学院院刊. 2018;115:11613-8. doi: <https://www.doi.org/10.1073/pnas.1811345115> .

40. Japan PaMDAo. Regulatory review of Avigan (favipiravir). 2014 (<https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>) .

41. Vigant F, Santos NC, Lee B. 广谱抗病毒药物抗病毒融合. Nat Rev Microbiol . 2015; 13: 426 - 37 。 <https://www.doi.org/10.1038/nrmicro3475> .

42. 累内瓦 IA, 布尔塞娃 EI, 亚契申娜 SB, 菲达金娜 IT, 基里洛娃 ES, 赛尔科娃 EP 等. 2010-2011 年流感季节俄罗斯抗流感药物的病毒敏感性和临床有效性. 国际感染疾病杂志. 2016;43:77-84. doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.01.001> .

43. Kelly SW, G. Antibiotics for persons with non - severe confirmed symptomatic 流感病毒. 2023 ([这个链接指向一个PPT文件，文件名是“Antibiotics for persons with non-severe confirmed symptomatic influenza r687794”。](#) 具体内容需要查看该PPT文件。 , 访问 08 / 07 / 2024)) .

王K, 托内尔S, 斯姆皮尔MG, 沃尔斯顿霍尔姆J, 佩雷拉R, 哈恩登A. 早期在初级保健中使用抗生素治疗有风险的流感儿童项目 (ARCHIE项目) . 英国南安普顿2023 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37611138>) .

45. ◆stenkaiya H, 椎崎 M, 葆木 K, 古泽 K, 森谷 Y, 越原 S 等. Oseltamivir 磷酸盐与阿齐霉素联合治疗流感的有效性: 一项多中心、开放标签、随机研究. PLoS One. 2014;9:e91293. doi: <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0091293> .

伊西 H, 小见屋 K, 山川 E, 家入 K, 蛙见 Y, 山本 H 等. 克拉霉素对非老年、非严重季节性流感A型病毒感染患者的效果有限. 《感染杂志》. 2012;64:343-5. doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.jinf.2011.12.002> .

47. 高ashi F, 桐原 H, 安田 H, 南脇 T, 山屋 M. 联合使用克拉霉素可减少流感患者的发热持续时间. 《呼吸医学研究》. 2014;52:302-9. doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.resinv.2014.05.001> .

48. 世界卫生组织。世卫组织基本药物示范清单 —— 第 23 个清单 2023 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371090/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf>) .

英国卫生安全局. 有关季节性流感治疗和预防使用抗病毒药物的指导意见. 2021 (您提供的是一份文件的链接, 而不是可以直接翻译的文本内容。如果您希望我根据该链接的内容进行翻译, 请先下载或查看该文件, 并将其中的文字提供给我, 我将帮助您将其翻译成中文。以下是您提供的链接内容的URL: .

50. 查杜里 D, 内伊 AM, 罗奇韦格 B, 巴克 RA, 阿森诺 K, 塞纳达 R 等. 2024 年重点更新: 关于在败血症、急性呼吸窘迫综合征和社区获得性肺炎中使用皮质类固醇的指南. 《重症医学》. 2024;52:e219-e33. doi: <https://www.doi.org/10.1097/CCM.0000000000006172> .

51. 查杜里 D, 佐佐木 K, 卡卡尔 A, 查希夫 S, 劳埃德 K, 姆曼恩 MJ 等. 在 COVID-19 和非 COVID-19 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 中皮质类固醇的应用: 一项系统评价和meta分析. 强心杂志. 2021;47:521-37. doi: <https://www.doi.org/10.1007/s00134-021-06394-2> .

52. 拉森伯里 LE, 罗德里戈 C, 利昂纳迪-比 J, Nguyen-Van-Tam J, Shen Lim W. 作为流感治疗辅助疗法的皮质类固醇: 一项更新的cohde系统评价和meta分析. 重症医学. 2020;48:e98-e106. doi: <https://www.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004093> .

53. 叶泽, 王宇, 科隆加-洛扎诺 LE, 帕德萨 M, 塔甘蒙斯坎 W, 拉科韦格 B 等. 根据 COVID-19、其他冠状病毒感染、流感、社区获得性肺炎和急性呼吸窘迫综合征的证据评估皮质类固醇在 COVID-19 中的有效性和安全性: 一项系统评价和meta分析. 加拿大医学会杂志. 2020;192:E756-E67. doi: <https://www.doi.org/10.1503/cmaj.200645> .

54. 吴JY, 蔡YW, 赵WH, 刘TH, 黄PY, 樟MH等. 《严重社区获得性肺炎辅助使用皮质类固醇治疗的有效性和安全性: 一项随机对照试验的系统评价和元分析的更正》. 批评与护理. 2023;27:411. doi: <https://www.doi.org/10.1186/s13054-023-04710-4> .

55. 辉瑞有限公司. Trulimax (阿奇霉素) 的处方信息. 2017 (<https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=14827>) .

世界卫生组织. 抗生素的评估与监测使用分类: WHO 2019 广谱耐药性 (AWaRe) 分类. 日内瓦: 世界卫生组织; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/327957>) .

57. 李N, 黄CK, 陈CW, 杨ESL, 唐WWS, 张OTY等. 辅助使用大环内酯类药物治疗住院流感成人的抗炎效果: 一项随机对照试验. 抗病毒研究. 2017;144:48-56. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.05.008> .

58. 王 CH, 钟 FT, 林 SM, 黄 SY, 周 CL, 李 KY 等. 采用哺乳动物靶向雷帕霉素抑制剂西罗莫司和皮质类固醇作为辅助治疗可改善严重H1N1肺炎患者的治疗效果。

急性呼吸衰竭。Crit Care Med。2014; 42: 313 - 21。doi

:

59. 治疗重症甲型流感感染的随机对照试验 [在线数据库]。ClinicalTrials.gov : 2019 (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02108366>) .

60. 贝杰尔 JH, 埃加 E, 李-特伦内 MC, 乔 J, 特巴斯 P, 克拉克 CL 等. 治疗严重流感 A 的抗流感免疫血浆 : 一项随机、双盲、三期临床试验.《柳叶刀·呼吸医学》. 2019;7:941-50. doi:

[https://www.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30199-7](https://www.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30199-7) .

61. 戴维尼RT Jr., 芬彻拉斯-克鲁兹E, 马克劳茨N, 彭特S, 巴比凯AG, 温斯罗特D等. 针对流感A或B感染成人的抗流感免疫球蛋白静脉注射 (FLU-IVIG) : 一项双盲、随机、安慰剂对照试验.《柳叶刀·呼吸医学》. 2019;7:951-63. doi:

[https://www.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30253-X](https://www.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30253-X) .

62. 贝杰尔 JH, 特巴斯 P, 李-图雷纳 MC, 巴贾瓦 E, 贝尔 TE, 契恩斯 CB 等. 严重流感治疗中免疫血浆的应用 : 一项开放标签、多中心、二期随机研究.《柳叶刀·呼吸医学》. 2017;5:500-11. doi:

[https://www.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30174-1](https://www.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30174-1) .

63. 挂HNIF, 转KKW, Lee CK, Lee KL, Yan WW, Chan K等. 高免疫IV免疫球蛋白治疗 : 一项多中心双盲随机对照试验, 针对严重2009年流感A(H1N1)感染患者. 胸科. 2013 ; 144:464-73. doi: <https://www.doi.org/10.1378/chest.12-2907> .

64. 一项随机、双盲、安慰剂对照的剂量范围研究, 评估FLU-IGIV在严重流感A感染住院患者中安全性、药代动力学和临床益处[在线数据库]。ClinicalTrials.gov : 2017 (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03315104>) .

65. 赵Y, 高Y, 格伊亚特G, 儒伊凯TM, 刘P, 刘M等. 流感暴露后预防性治疗的抗病毒药物 : 一项系统评价和网络meta分析.《柳叶刀》. 2024;404:764-72. doi: [https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01357-6](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01357-6) .

伊木佐 H, 荷恩 FG, 田中 K, 光石 M, 杰ong MD, 李 N 等. 对流感家庭接触者进行预防性治疗的巴洛沙韦马波西尔. 新英格兰医学杂志. 2020;383:309-20. doi:

<https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1915341> .

67. 赵Y, 高Y, 戈伊特G, 刘T, 刘M等. 对流感进行暴露后预防的抗病毒药物 : 一项系统评价和网络meta分析. medRxiv. 2024:2024.05.28.24307995. doi:

<https://www.doi.org/10.1101/2024.05.28.24307995> .

68. 河越 S, 渡边 A, 城泽 H, 秋村 S, 岩本 T, 大隅 M 等. 对家庭接触者进行流感预防性治疗的八端内醋酸盐研究 : 一项随机双盲安慰剂对照试验.《感染与化学治疗杂志》. 2013;19:740-9. doi: <https://www.doi.org/10.1007/s10156-013-0622-9> .

69. 河边 S, 渭畑 A, 基村 H, 上森 M, 原村 S. 长效神经氨酸酶抑制剂拉尼尼玛韦癸酸盐作为流感的暴露后预防用药. Clin Infect Dis. 2016;63:330-7. doi: <https://www.doi.org/10.1093/cid/ciw255>.
- nakano t, ishiwada n, sumitani t, uemori m, isobe k, 代laninamivir预防研究小组. 儿童流感的吸入用laninamivir癸酸盐作为预防用药. pediatrics. 2016;138:e20160109. doi: <https://www.doi.org/10.1542/peds.2016-0109>.
- Kawashigi S, Kudoh S, Watanabe A, Yoshimura I. [选择性口服神经氨酸酶抑制剂奥司他韦预防流感的有效性和安全性——一项安慰剂对照的双盲多中心III期临床试验]. 《日本临床医学杂志》. 2000;74:1062-76. doi: <https://www.doi.org/10.11150/kansenshogakuzasshi1970.74.1062>.
72. 沃利弗 R, 蒙托 AS, 卡鲁奇 O, 斯特特曼 E, 哈斯曼 M, 赫德里克 J 等. 金刚烷胺在防止家庭接触者流感中的有效性：一项随机对照试验. *JAMA*. 2001;285:748-54. doi: <https://www.doi.org/10.1001/jama.285.6.748>.
- van der Sande MA, Meijer A, Sen-Kerplick F, Enserink R, Cools HJ, Overduin P 等. 奥司他韦在养老院暴露后预防效果的研究：一项为期四个季节的随机对照试验. 《新兴流行病学主题》, 2014;11:13. doi: <https://www.doi.org/10.1186/1742-7622-11-13>.
74. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D et al. 使用选择性口服神经氨酸酶抑制剂奥司他韦预防流感. 《新英格兰医学杂志》. 1999;341:1336-43. doi: <https://www.doi.org/10.1056/nejm199910283411802>.
75. 数据来源：神经氨酸酶抑制剂预防和治疗健康成人及儿童流感的效果 [数据集] [在线数据库]. 2014 (<https://doi.org/10.5061/dryad.77471>).
- Ambrozaitis A, Gravenstein S, van Essen GA, Rubinstein E, Balciuniene L, Stikleryte A 等. 吸入zanamivir与安慰剂相比在未接种疫苗的长期护理人群中预防流感暴发的效果. 美国医学协会杂志老年医学分册. 2005;6:367-74. doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.jamda.2005.08.007>.
77. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliot MJ, Hammond JM 等. 吸入式扎那米韦预防家庭流感. Zanamivir Family Study Group. 新英格兰医学杂志. 2000;343:1282-9. doi: <https://www.doi.org/10.1056/NEJM200011023431801>.
78. Kaiser L, Henry D, Flack NP, Keene O, Hayden FG. 奈马韦瑞短期治疗预防流感的效果：一项安慰剂对照研究. 《临床感染疾病》. 2000;30:587-9. doi: <https://www.doi.org/10.1086/313696>.
79. LaForce C, Man CY, Henderson FW, McElhaney JE, Hampel FC, Jr., Bettis R et al. 喷雾吸入zanamivir在预防社区居住的高风险成人和青少年受试者流感中的有效性和安全性：一项28天的研究，

多中心，随机，双盲，安慰剂对照试验。Clin Ther。2007；29：1579-90；讨论7-8。

<https://www.doi.org/10.1016/j.clitthera2007.08.023>。

蒙托 AS, 罗宾逊 DP, 赫洛彻 ML, 希斯 JM 青年, 李利 MJ, 克里斯 A. 在健康成人中预防流感的扎那米韦疗效：一项随机对照试验。*美国医学会杂志*，1999;282:31-5. doi：

<https://www.doi.org/10.1001/jama.282.1.31>。

81. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, Ruuskanen O, Cooper C, Fleming DM et al. 咖那西维预防：一种在家庭中预防甲型和乙型流感的有效策略。《感染疾病杂志》。2002;186:1582-8. doi:

<https://www.doi.org/10.1086/345722>。

82. 葛兰素史克. GG167 三期临床试验：流感病毒感染预防效果考虑. 2001 (<https://s3.amazonaws.com/ctr-gsk-7381/167-101/72871cac-bad6-43c9-907e-95302537e088/2f809d4c-d2fb-4e48-b56d-8b9bfcf93816/101-clinical-study-report->) 。

83. 葛兰素史克. 一项双盲、随机、安慰剂对照的多中心研究，旨在调查GG167 (扎那米韦) 疗法在预防流感A和B病毒感染进展方面的有效性和安全性。2018年 <https://www.gsk-studyregister.com/en/trial-details/?id=NAIA2006#documents-section>，访问 08 / 07 / 2024) 。

84. 葛兰素史克. 一项双盲、随机、安慰剂对照、多中心研究，旨在调查吸入zanamivir在预防流感进展方面的有效性和安全性。2018年 (<https://www.gsk-studyregister.com/en/trial-details/?id=NAIB2006>，访问 08 / 07 / 2024) 。

85. 拉兹 DA, 萨格 JE, 麦克莱伦 J, 温伯格 RG, 戈夫科娃 EA. 奥司他韦预防性用药方案可防止 ferret 模型中 H5N1 流感导致的疾病和死亡。《感染性疾病杂志》。2008;197:1315-23. doi:

<https://www.doi.org/10.1086/586711>。

86. Sahakyan YS, Y. 用于流感的床旁诊断测试：使用决策分析模型评估对健康结果的影响。2024 (https://files.magicapp.org/guideline/84c4a487-5f9c-4696-ac0f-6ca570587056/files/WHO_Influenza_Report_31Jan2024_r685985.pdf) 。

斯坦伯格 E, 格林菲尔德 S, 沃兰姆 DM, 曼彻 M, 克拉姆 R. 可信赖的临床实践指南：国家学术出版社；2011年。

Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE指南系列文章在《临床流行病学杂志》发表。J Clin Epidemiol. 2011;64:380-382. doi:

<https://www.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.011>。

89. 姚特 G, 奥克斯曼 AD, 阿克 EA, 库恩 R, 维斯特 G, 布佐克 J 等. GRADE 指南：1. 引言—GRADE 证据概要表和摘要发现表。临床流行病学。2011;64:383-94. doi:

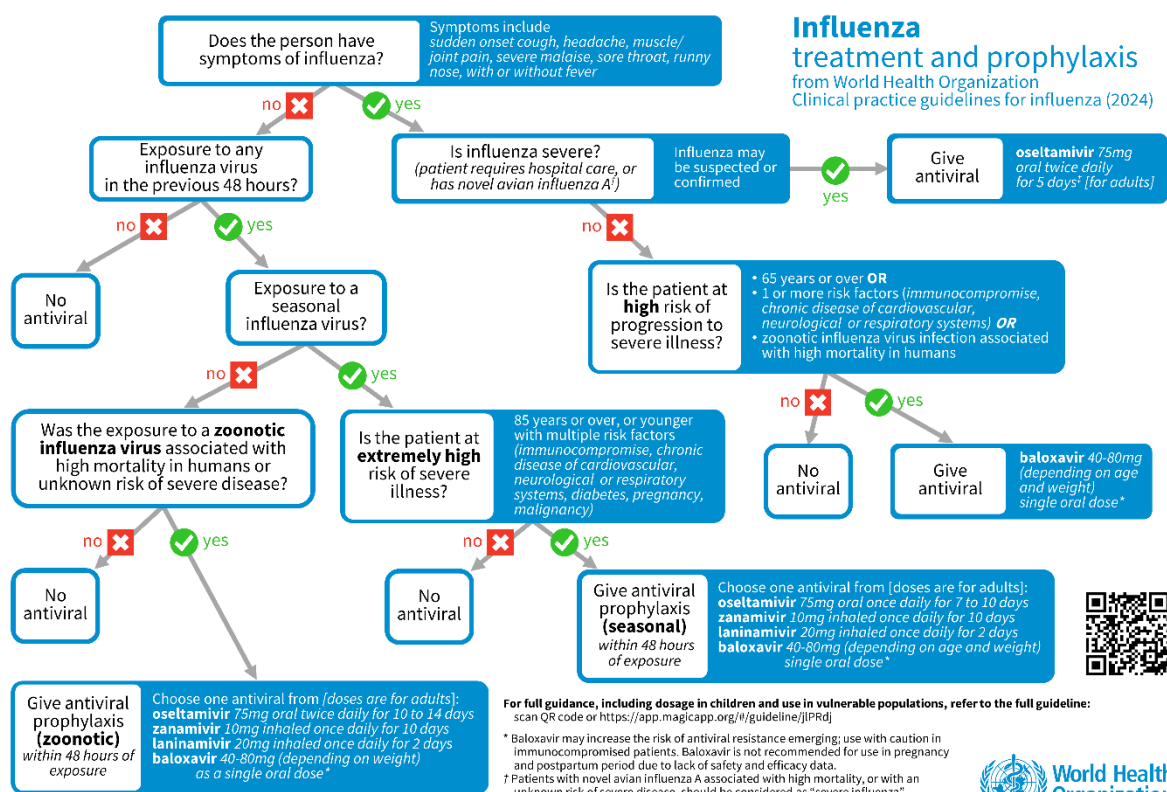
<https://www.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>。

Saleem N, Kulkarni A, Snow TAC, Ambler G, Singer M, Arulkumaran N. 类固醇对社区获得性肺炎死亡率和临床治愈效果的影响：一项系统评价、meta分析和随机对照试验的元回归分析. Chest. 2023;163:484-97. doi:
<https://www.doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.2229> 。 91. Schunemann HJ , Guyatt GH 。 评论 - 再见 M(C) ID ！ 您好 MID ， 您来自哪里 ？ Health Serv Re
ss 。 2005 ； 40 ； 593 - 7 。 doi :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1361157/> .

附件 1. 与指南相关的工具

完整的流程图

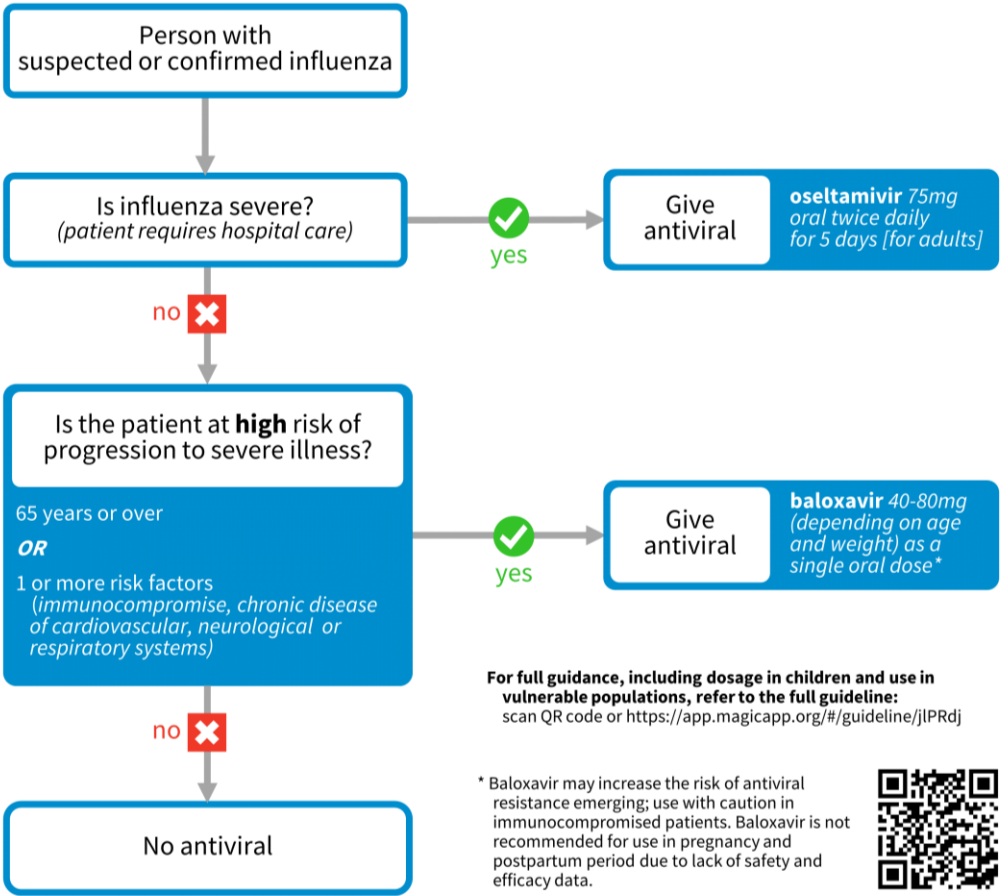
(参考 [4 , 5] 中的 PDF 和 Powerpoint 版本)



季节性流感的治疗

(参考 [2 , 3] 中的 PDF 和 Powerpoint 版本)

Influenza treatment (seasonal flu) from World Health Organization Clinical practice guidelines for influenza (2024)

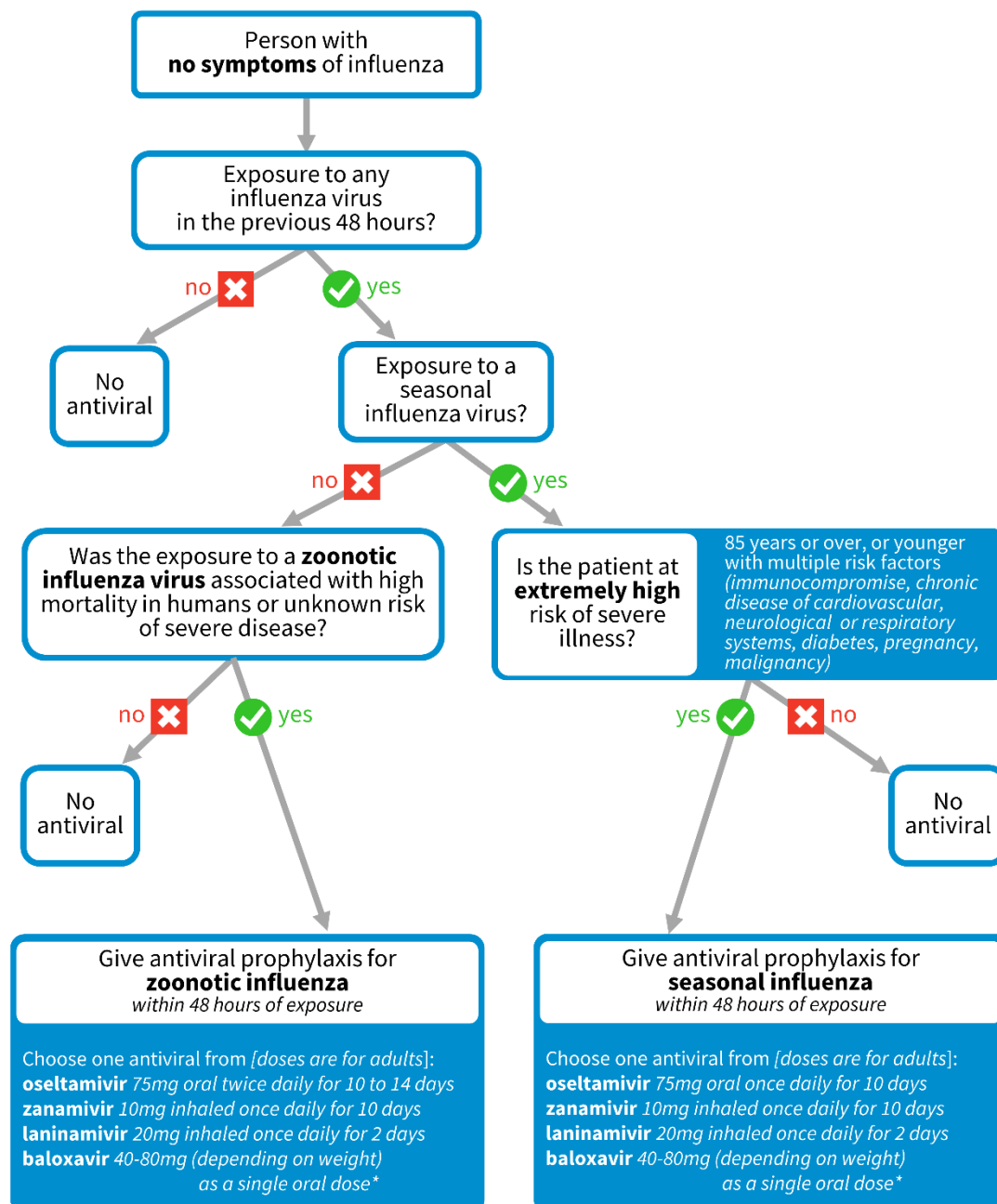


预防流感

(参考 [2 , 3] 中的 PDF 和 Powerpoint 版本)

Influenza prophylaxis

from World Health Organization
Clinical practice guidelines for influenza (2024)



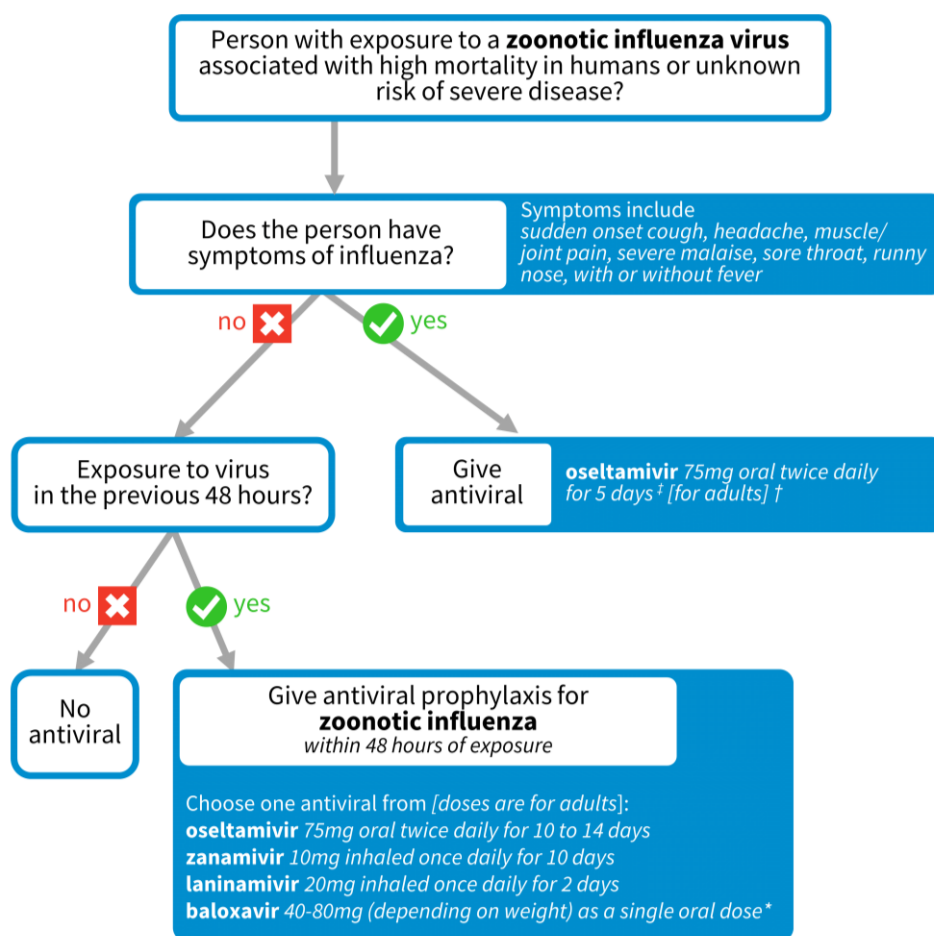
For full guidance, including dosage in children and use in vulnerable populations, refer to the full guideline:
scan QR code or <https://app.magicapp.org/#/guideline/jlPRdj>

* Baloxavir may increase the risk of antiviral resistance emerging; use with caution in immunocompromised patients.
Baloxavir is not recommended for use in pregnancy and postpartum period due to lack of safety and efficacy data.



人畜共患流感与人类高死亡率相关

(参考 [2 , 3] 中的 PDF 和 Powerpoint 版本)



For full guidance, including dosage in children and use in vulnerable populations, refer to the full guideline:
scan QR code or <https://app.magicapp.org/#/guideline/jlPRdj>

* Baloxavir may increase the risk of antiviral resistance emerging; use with caution in immunocompromised patients.
 Baloxavir is not recommended for use in pregnancy and postpartum period due to lack of safety and efficacy data.
[†] Baloxavir might be considered as an alternative to oseltamivir where oseltamivir is not available
[‡] Longer durations can be considered for zoonotic influenza



欲了解更多信息，请联系：

世界卫生组织阿皮亚大道
20 1211 日内瓦 27 瑞士

电子邮件：
cmtm@who.int

219
~~<https://www.who.int>~~



流感临床实践指南