



佛教慈濟醫療財團法人  
**花蓮慈濟醫院**  
Hualien Tzu Chi Hospital,  
Buddhist Tzu Chi Medical Foundation

守護生命 · 守護健康 · 守護愛

# 流感併發重症之臨床照護處置

## Clinical Management and Care for Severe Influenza Complications

花蓮慈濟醫院

內科部 重症加護內科

莊立良 主治醫師

2026/05/23



# Outline

- 台灣流感現況與監測系統
- 流感併發重症診斷與治療
- 個案介紹: 流感併發重症
- Take Home Message





# 台灣後疫情時代呼吸道病毒的逆襲：2015-2023 趨勢大解析

本研究分析台灣三家醫學中心於 2015 年至 2023 年間共 60,368 個病毒樣本。研究發現 COVID-19 期間的防疫措施（如口罩、邊境管制）顯著打斷了病毒的傳播規律，但 2023 年放寬防疫後，多種病毒呈現報復性增長。

2020-2022 疫情期間：病毒活動進入低谷

2023 後疫情時代：反彈與變異



各病毒疫情期間變化與後疫情時期反彈對照表

病毒類型	疫情期間變化 (2020-2022)	後疫情時期反彈 (2023)
流感 (Influenza)	↓ -85.0%	↑ +619.5%
腸病毒 (Enterovirus)	↓ -67.1%	↑ +499.3%
副流感 (Parainfluenza)	不變化	↑ +223.8%

NotebookLM

Post-COVID-19 resurgence of respiratory viruses in Taiwan: an interrupted time series analysis from three regional medical centers (2015–2023) Chang et al. BMC Infectious Diseases (2025) 25:1468



數據整合自台灣三大區域性醫學中心，覆蓋北、中、南區域，確保監測層級具備國家級代表性。

醫療機構 (地理區域) 監測規模與戰略定位

**Hospital A (北台灣)** 設有 2,104 床，作為北台灣與東台灣的核心轉診與病毒監測中心。

**Hospital B (中台灣)** 設有 1,800 床，提供中台灣地區大規模臨床病原體數據庫支援。

**Hospital C (南台灣)** 設有 1,296 床，代表南部地區流行病學趨勢與病毒變異監測之要衝。

監測時間軸劃分為三個具備戰略意義的階段：

- **COVID-19 前 (2015–2019)**：建立病毒傳播的常態基準線。
- **COVID-19 期間 (2020–2022)**：評估高強度 NPIs 對病毒循環的壓制極限。
- **COVID-19 後 (2023)**：觀測防疫放寬後的病毒復甦模式與季節性移位 (Seasonal Shift)。

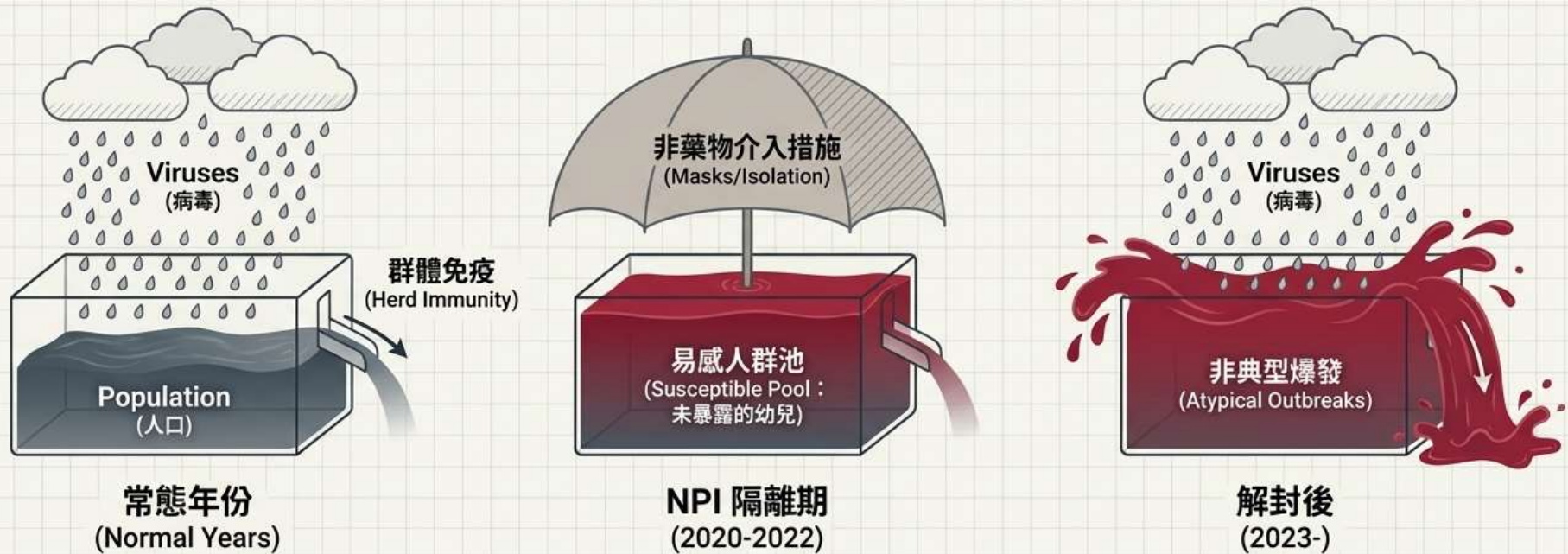
		抑制強度	反彈烈度	季節性破壞
劇烈反彈型	Influenza	極高 (-85.0%)	極高 (+619.5%)	無 (維持冬季)
	Enterovirus	高 (-67.1%)	極高 (+499.3%)	無 (維持春夏)
強韌倖存型	Adenovirus	中等 (-31.6%)	高 (+151.2%)	無
規律破壞型	RSV	低 (不顯著)	中等	是 (秋季轉移至冬季)
	PIV	極低 (不顯著)	高 (+223.8%)	是 (春季轉移至冬季)

數據證明：病毒並非隨機反撲。我們可依據其應對 NPIs 的行為，將其歸納為三大原型 (Archetypes)。

Post-COVID-19 resurgence of respiratory viruses in Taiwan: an interrupted time series analysis from three regional medical centers (2015–2023) Chang et al. BMC Infectious Diseases (2025) 25:1468



## 核心機制解析：免疫負債 (The 'Immunity Debt' Phenomenon)

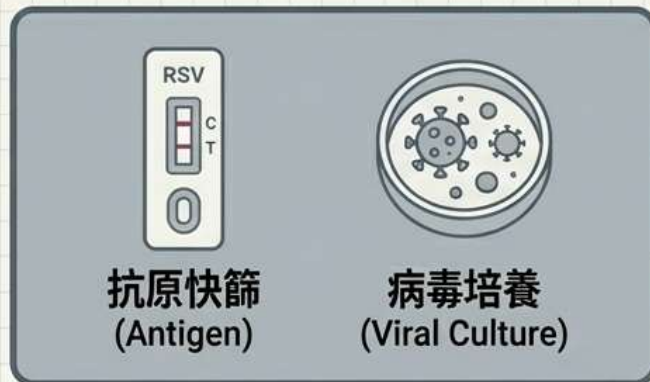


3 年的 NPIs 阻斷了病毒，但也同時阻斷了人體自然免疫的更新。這累積了一個龐大的「易感人群池」。當這群毫無抵抗力的群體在解封後突然暴露於環境中，便引發了無視季節規律的非典型爆發。



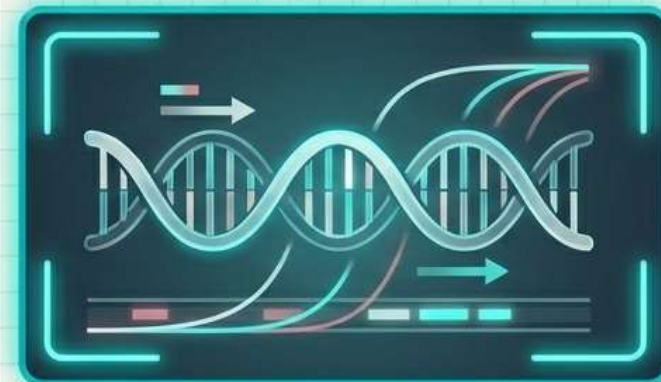
## 數據解讀的關鍵變數：檢測技術的世代交替

Pre-2020



疫情前高度依賴抗原快篩與病毒培養

Post-2020



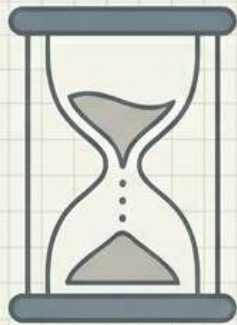
疫情後，高靈敏度的多重 PCR 成為黃金標準

### 醫療專業人員必須注意的系統性偏差

2022 年後部分病毒（如 PIV 與 RSV）的劇烈增幅，除了「免疫負債」造成的實質感染增加外，PCR 極高的偵測敏感度也可能放大了我們所觀測到的激增幅度。



## 未來的防疫啟示：公共衛生系統的下一個常態



### NPIs 的延遲代價

極端的防疫措施能有效拯救生命，但代價是「借來」的時間。免疫負債終將需要償還，且會以報復性反彈的形式呈現。



### 告別傳統季節表

醫療系統的資源配置不能再盲目依賴「過去的日曆」。病床與醫療物資必須具備應付「非典型、跨季節爆發」的彈性。



### 多重病原體監測

單一病毒的監控已不足以應付現代公衛挑戰。建立涵蓋腺病毒、RSV、PIV 等常規呼吸道病毒的常態性多重 PCR 監控網絡，是未來的基礎標準。



# 臺灣的流感監測系統

## ● 病例監測

- 傳染病通報系統：流感併發重症、新型A型流感
- 症狀監視及預警通報系統：上呼吸道感染群聚、不明原因發燒群聚

## ● 流行趨勢監測

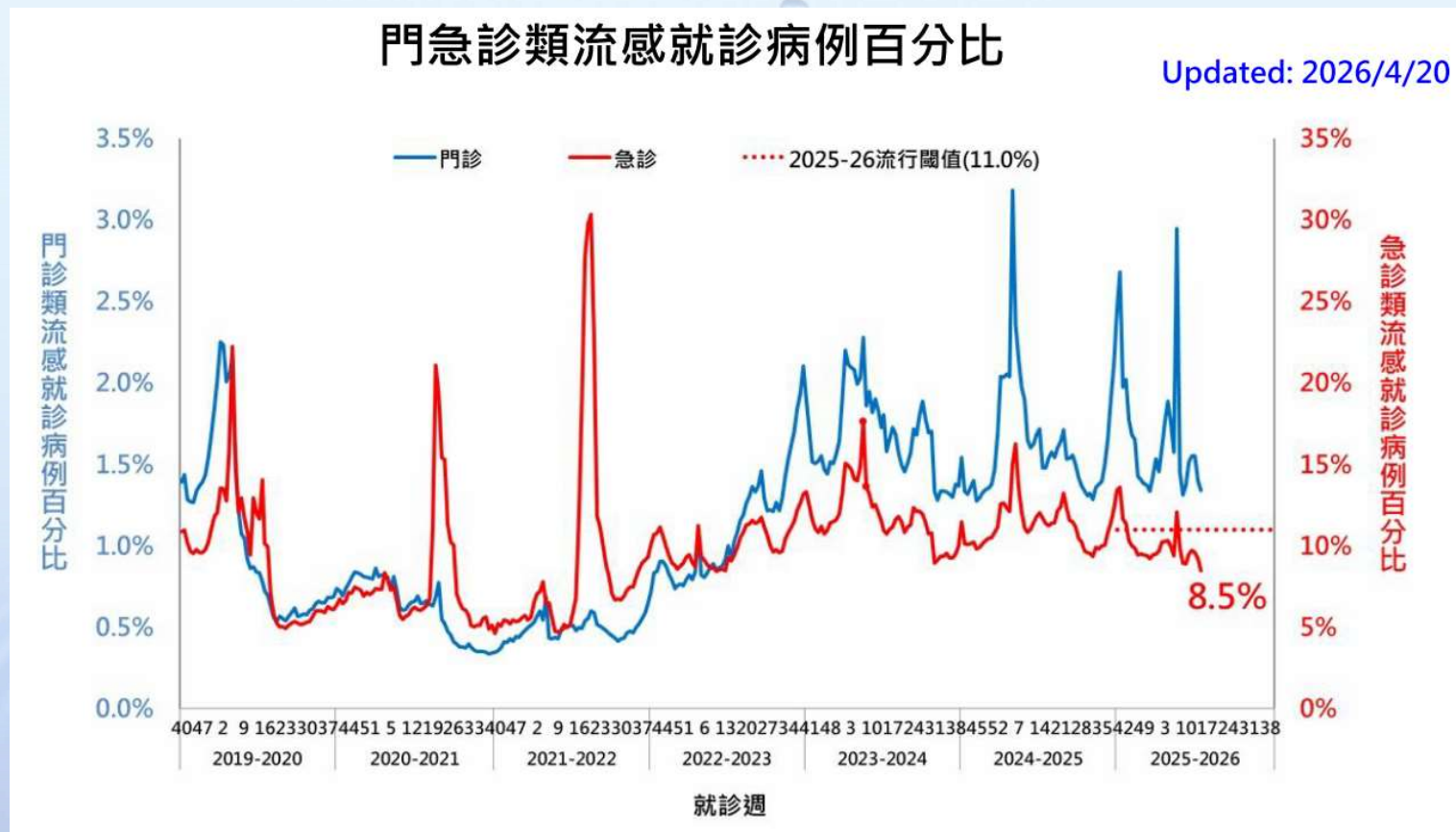
- 即時疫情監測及預警系統 ( RODS ) 與健保 IC 卡資料庫
- 實驗室傳染病自動通報系統 ( LARS )
- 肺炎及流感 ( Pneumonia & Influenza, P&I ) 死亡監視
- 學校傳染病監視
- 人口密集機構傳染病監視作業登錄系統

## ● 病毒活動監測

- 社區流感病毒監測 ( 病毒合約實驗室 )：定點醫師採檢點；病毒之抗原性、抗藥性及季節性變化
- 流感併發重症通報個案 ( 流感併發重症認可檢驗機構及疾管署實驗室 )：病毒次分型

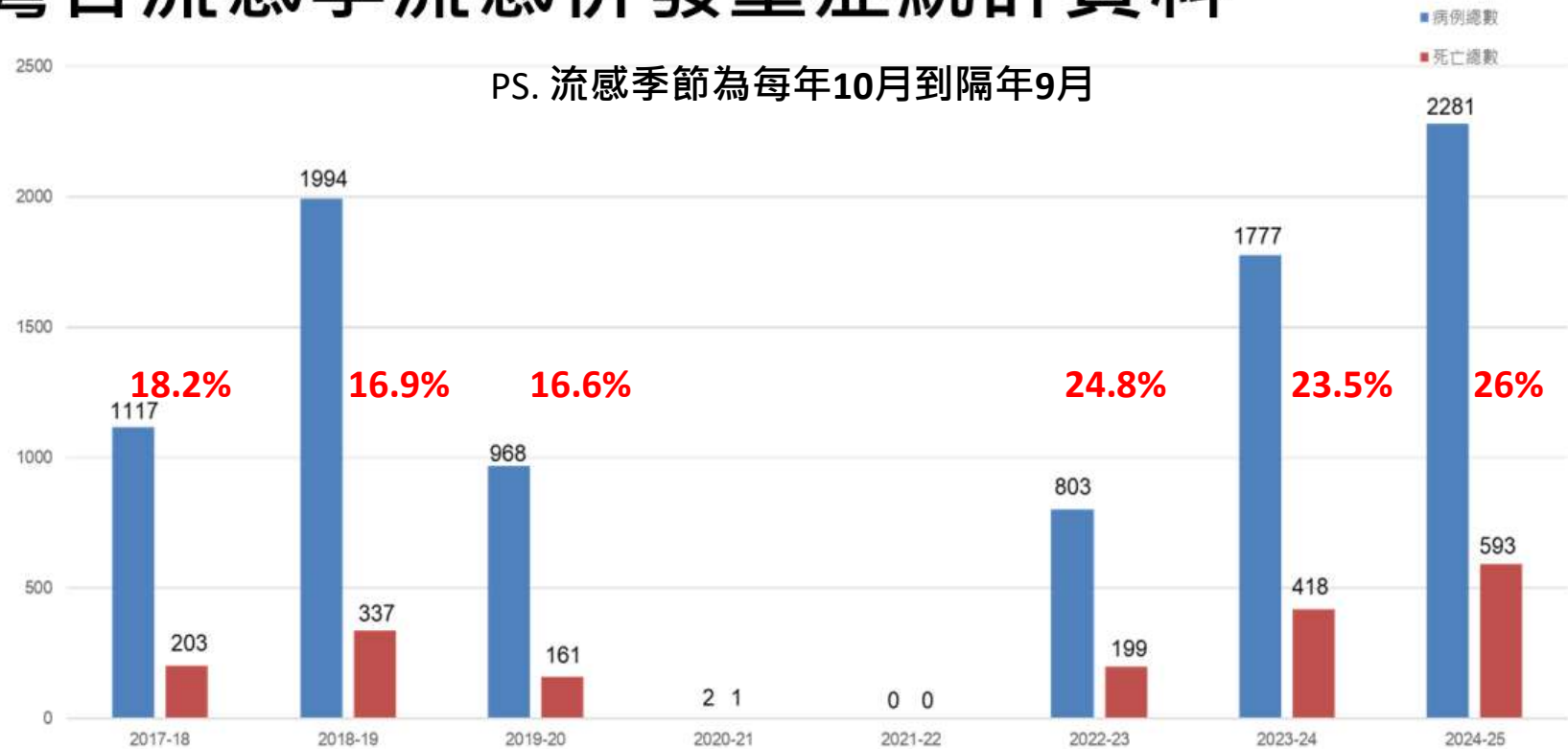


# COVID-19疫後類流感疫情傳播風險 持續，且具有季節性流行趨勢





# 臺灣各流感季流感併發重症統計資料



資料來源: 疾病管制署傳染病通報系統2017年至2025年流感併發重症確定病例統計



# 流感速訊 – 查詢路徑

1 本署全球資訊網首頁：<https://www.cdc.gov.tw>



首頁 > 應用專區 > 統計專區



4 查詢近期「流感速訊」



## 台灣流感速訊

衛生福利部疾病管制署

2025 年第 45 週 (2025/11/2–2025/11/8)

### 國內疫情摘要

流感疫情趨緩，急診就診病例百分比連續兩週低於流行閾值，研判疫情脫離流行期；惟近期氣溫變化大，且流感併發重症病例數仍多，須留意疫情變化及重症病例發生風險；社區流感病毒以 A 型 H3N2 為主。

- 門急診就診人次及急診就診病例百分比近期呈下降趨勢。
- 近四週合約實驗室監測顯示，社區呼吸道病原體以流感病毒為多。流感病毒以 A 型 H3N2 為主，其次為 A 型 H1N1。
- 本(2025-2026)流感季(自 2025 年 10 月 1 日起)累計 258 例流感併發重症，其中 27 例死亡。



# 流感速訊 – 相關內容

## ★ 國內疫情摘要

流感疫情趨緩，急診就診病例百分比連續兩週低於流行閾值，研判疫情脫離流行期；惟近期氣溫變化大，且流感併發重症病例數仍多，須留意疫情變化及重症病例發生風險；社區流感病毒以 A 型 H3N2 為主。

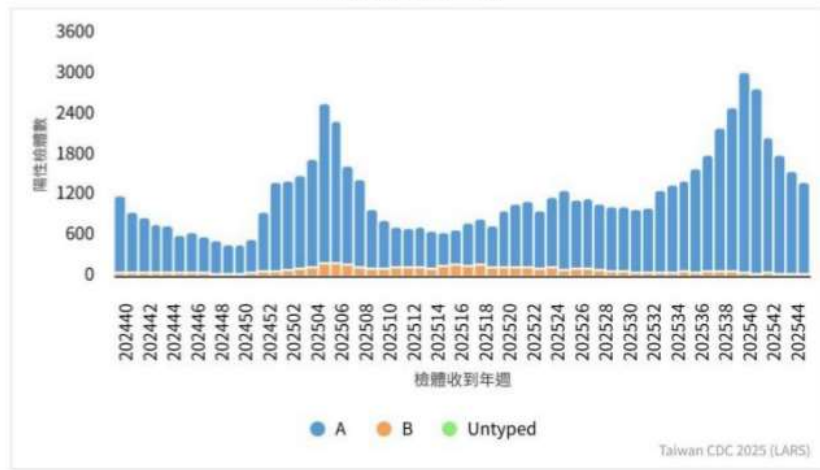
- 門急診就診人次及急診就診病例百分比近期呈下降趨勢。
- 近四週合約實驗室監測顯示，社區呼吸道病原體以流感病毒為多。流感病毒以 A 型 H3N2 為主，其次為 A 型 H1N1。
- 本(2025-2026)流感季(自 2025 年 10 月 1 日起)累計 258 例流感併發重症，其中 27 例死亡。

## ★ 實驗室監測<sup>1</sup>

### 實驗室傳染病自動通報系統 (LARS)

流感病毒陽性檢體件數呈下降趨勢；近 4 週(第 42-45 週)檢出流感病毒 A 型占 97%，B 型占 3%。相關資料可參閱網站：[傳染病統計資料查詢系統](#)。

流感陽性件數趨勢



## 國內疫情摘要、實驗室監測結果

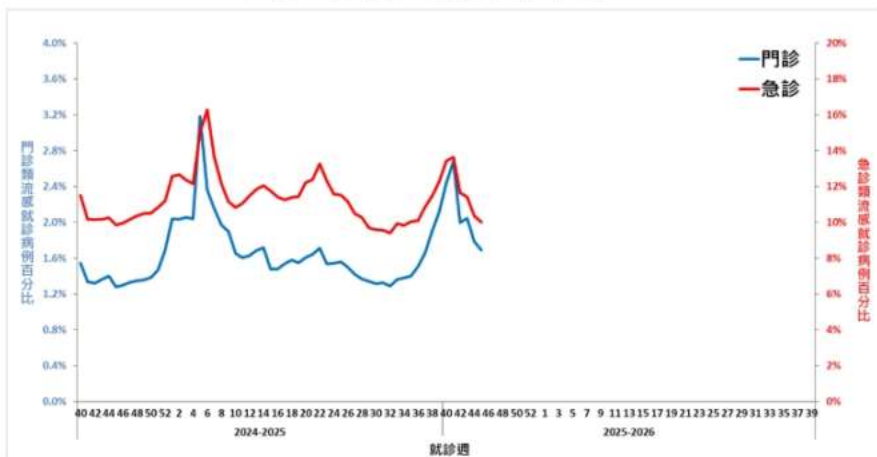


# 流感速訊 – 相關內容

## 類流感監測

第 45 週門診及急診類流感就診病例百分比分別為 1.7%及 10.0%，急診就診病例百分比連續兩週低於流行閾值(11.0%)，研判脫離流行期；門急診就診計 101,100 人次，近期呈下降趨勢。相關資料可參閱網站：[傳染病統計資料查詢系統](#)。

門診及急診類流感就診病例百分比



## 流感併發重症病例

新增 38 例流感併發重症病例(8 例 H1N1、28 例 H3N2、2 例 A 型未分型)，重症病例中新增 7 例死亡(1 例 H1N1、5 例 H3N2、1 例 B 型)。本流感季累計 258 例重症病例(90 例 H1N1、162 例 H3N2、2 例 A 型未分型、4 例 B 型)，其中 27 例死亡(9 例 H1N1、17 例 H3N2、1 例 B 型)。

## 肺炎及流感死亡監測

肺炎及流感死亡人數近期呈緩降；各年齡別(0-49, 50-64, 65 歲以上)死因提及肺炎及流感死亡數以 65 歲以上最高。相關資料請參閱網站：[傳染病統計資料查詢系統](#)。

**類流感監測、流感併發重症病例、肺炎及流感死亡監測結果**



# 流感速訊 – 查詢路徑

1 本署全球資訊網首頁：<https://www.cdc.gov.tw>



首頁 > 應用專區 > 統計專區



4 查詢近期「流感速訊」



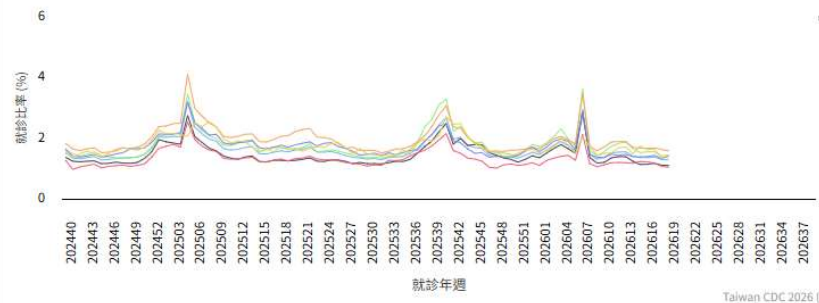
全國流感併發重症本土及境外移入病例趨勢圖



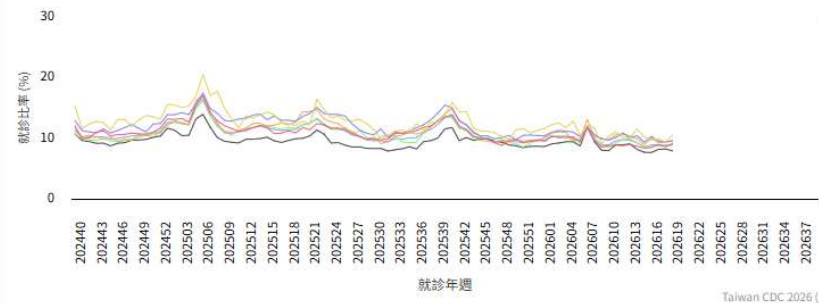
全國近兩年類流感門急診就診人次趨勢圖



全國及各區近兩年每週門診類流感就診率趨勢圖



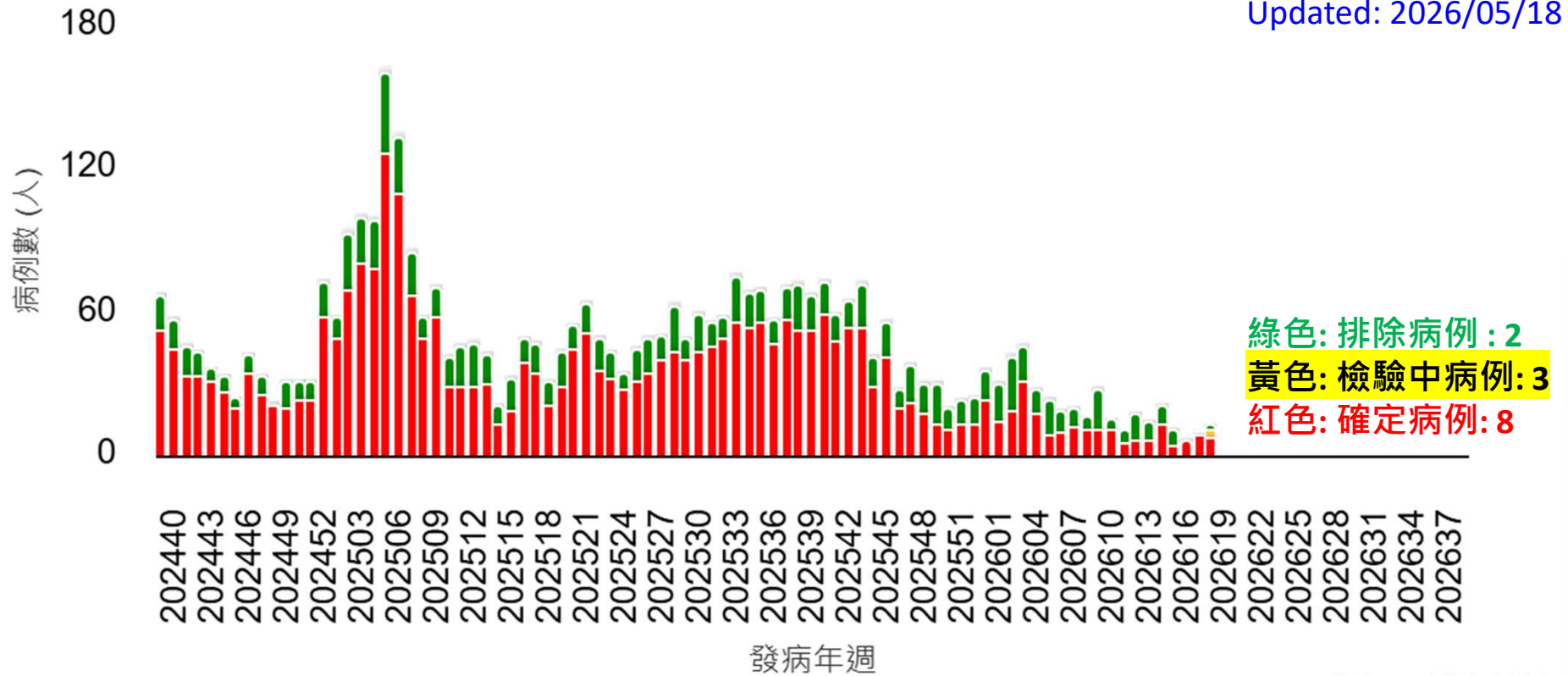
全國及各區近兩年每週急診類流感就診率趨勢圖





# 全國流感併發重症本土及境外移入病例趨勢圖

Updated: 2026/05/18





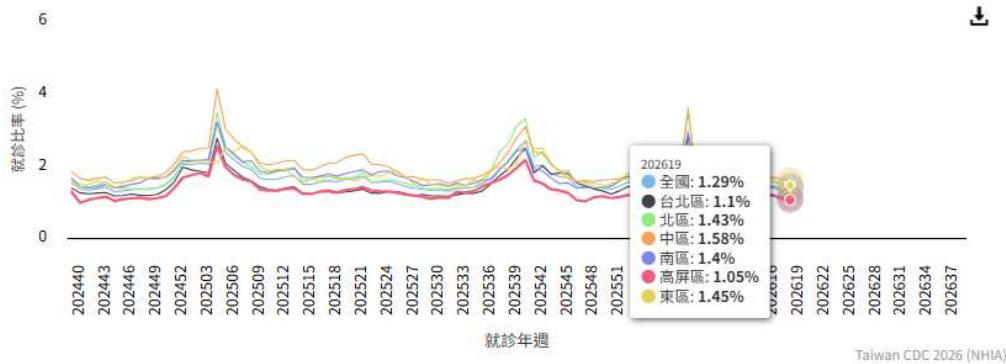
全國近兩年類流感門急診就診人次趨勢圖



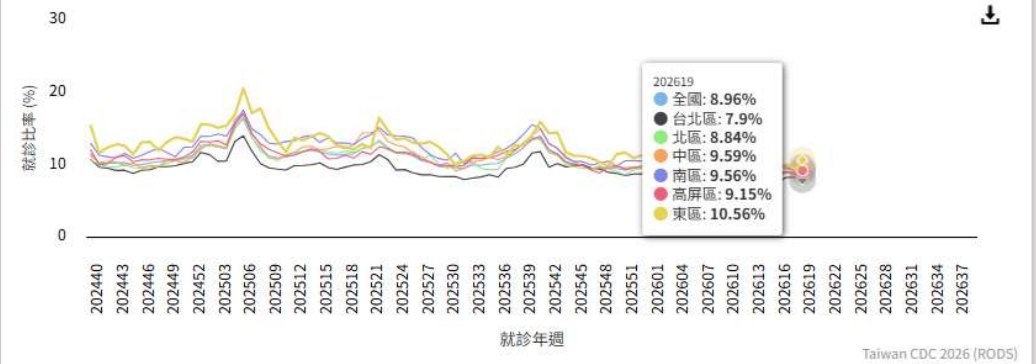
每週肺炎及流感死亡監測



全國及各區近兩年每週門診類流感就診率趨勢圖

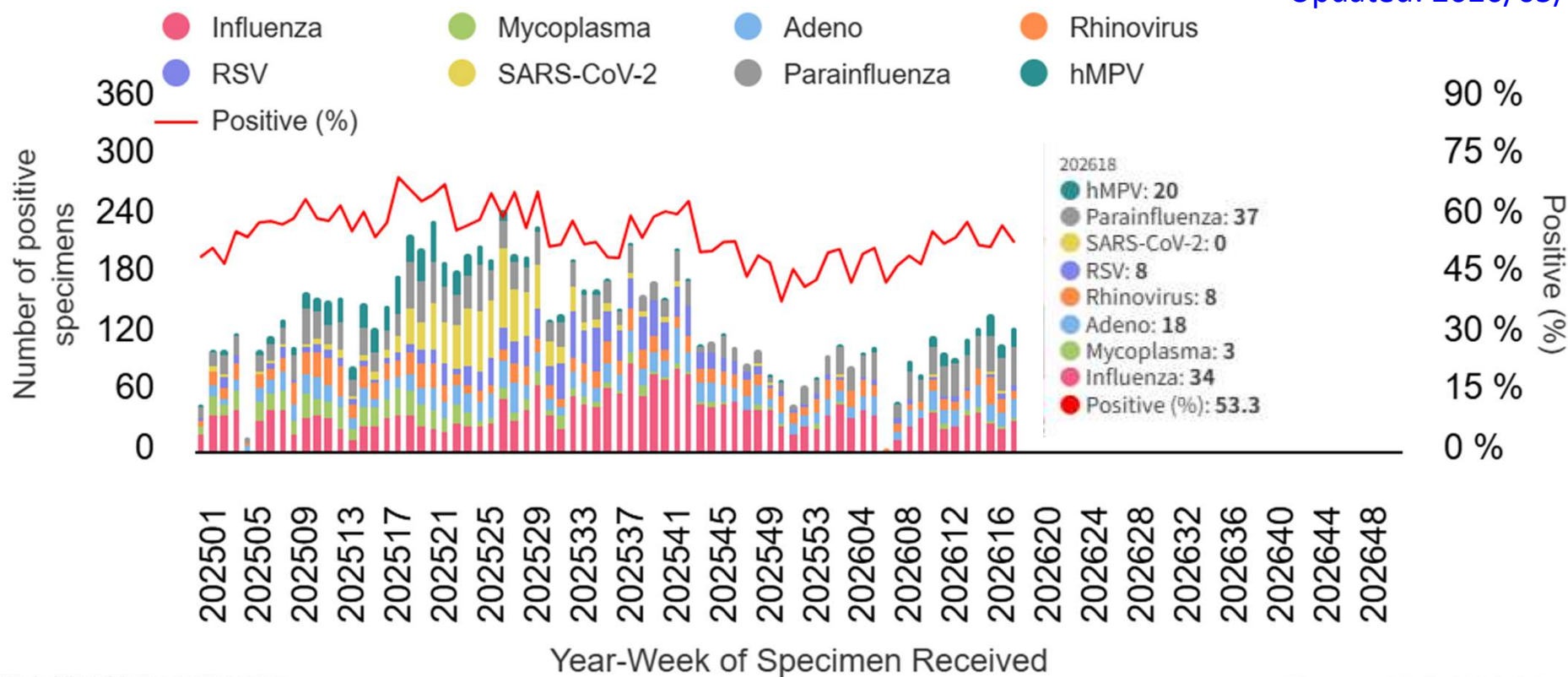


全國及各區近兩年每週急診類流感就診率趨勢圖



# 全國每周呼吸道病原體分子生物學檢出情形

Updated: 2026/05/18



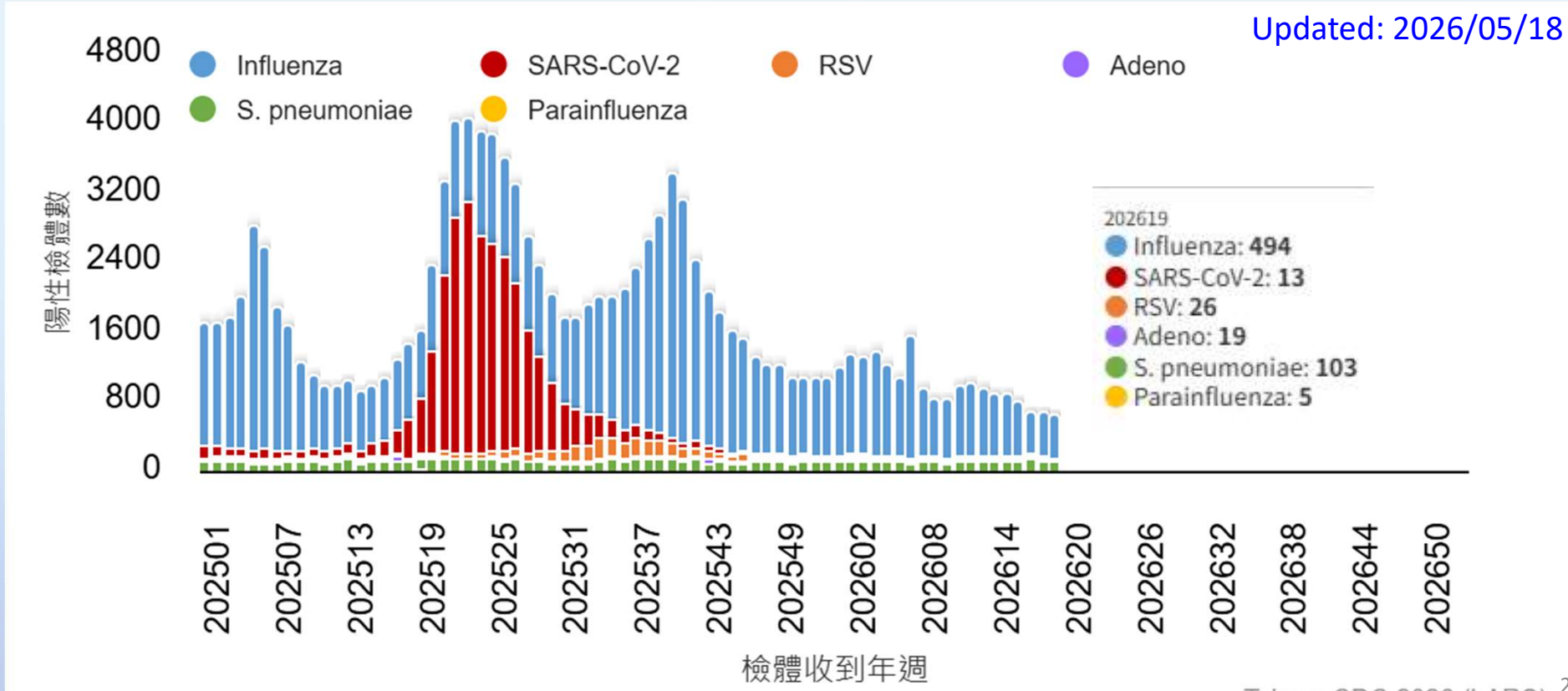
更多說明請見"常見問題"

Taiwan CDC 2026/05/15



# 實驗室傳染病自動通報系統 (LARS): 每週重點呼吸道病原體陽性檢體數趨勢圖

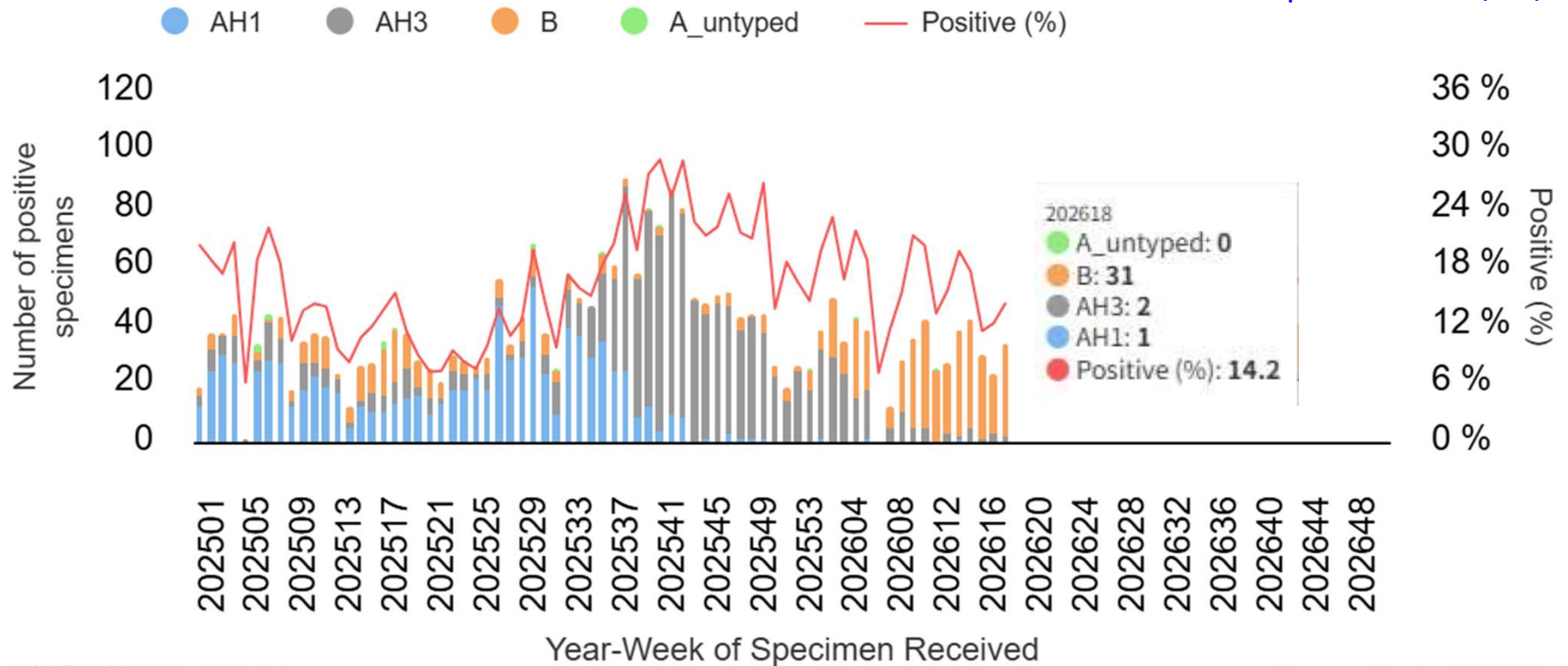
Updated: 2026/05/18





# 全國每周流感病毒分子生物學檢出情形

Updated: 2026/05/18

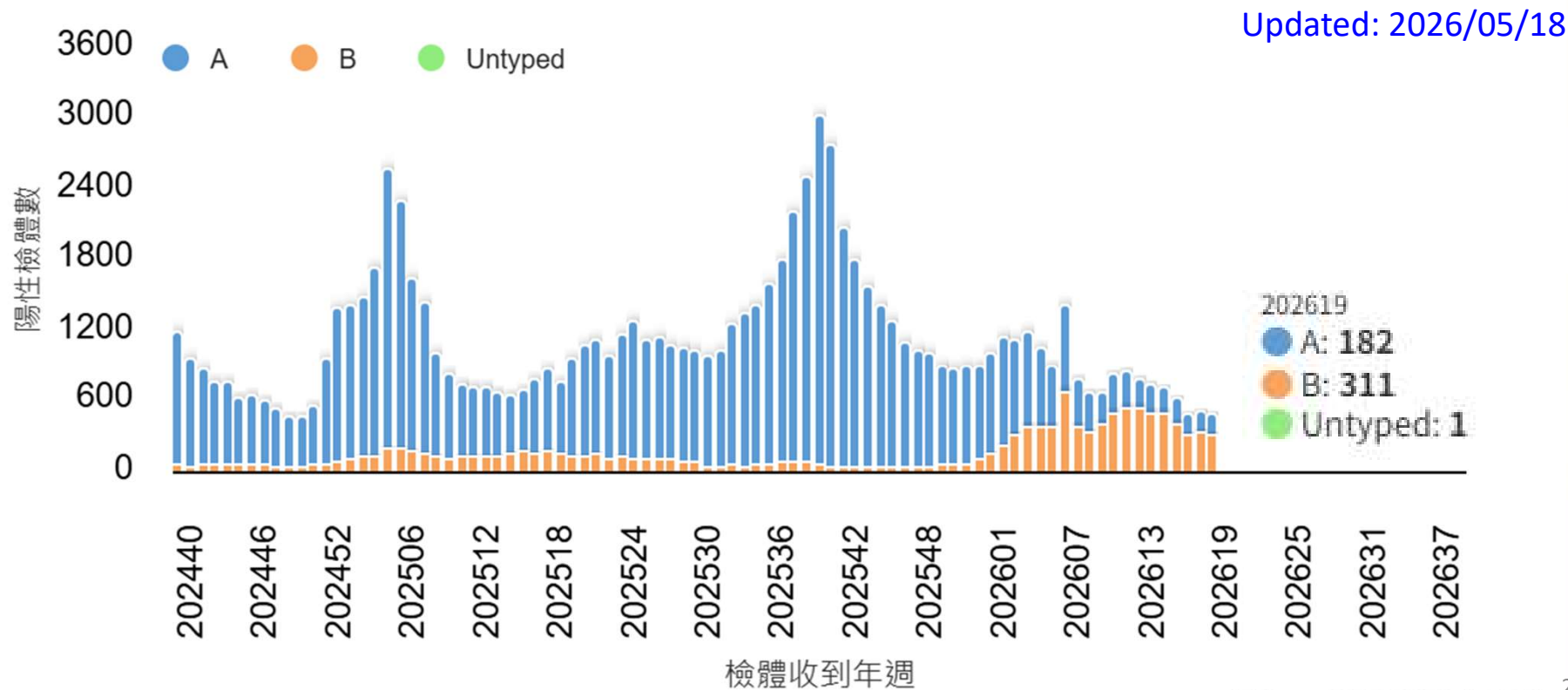


更多說明請見"常見問題"

Taiwan CDC 2026/05/15



# 實驗室傳染病自動通報系統 (LARS): 每週流感病毒陽性檢體數趨勢圖





# 流感預報站

Updated: 2026/05/18

## 流感預報站

- 類流感地圖
- 全臺概況
- 分區概況



本平台係利用衛生福利部疾病管制署所開放之監測系統歷史資料以人工智慧模型推估出未來四週之預測類流感就診人次，此預測數值僅供參考，做為民眾提供自我防護之提醒。



### 三種類流感人數警戒標誌

危險，請避免前往人潮眾多的地區；  
中等，請隨身攜帶口罩；  
良好，請放心出門，保持正常作息。



### 「類流感」不完全等於流感

其他呼吸道病毒，例如新型冠狀病毒或呼吸道融合病毒，也可能造成和流感類似的症狀，這些都會被歸類為類流感。因此類流感就診人數的上升，反映的也可能是其他呼吸道病毒造成的疫情。



### 每週三凌晨更新！

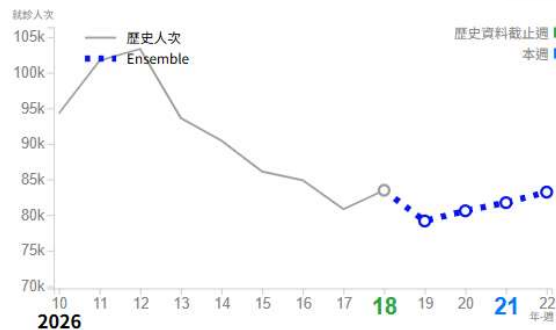
各醫院診所發現就診病人符合「類流感症候群」並上傳到系統，成為資料庫中一個「類流感就診人次」。

本平台係利用衛生福利部疾病管制署所開放之監測系統歷史資料以人工智慧模型推估出未來四週之預測類流感就診人次，此預測數值僅供參考，做為民眾提供自我防護之提醒。本平台之預測數值並非中央主管機關依傳染病防治法第8條所發布之傳染病流行疫情。如不當引用散布、傳播有關流行疫情之謠言或不實消息，恐有觸犯傳染病防治法第63條刑事責任之虞，由行為人自負法律責任。

### 門急診類流感總就診人次

資料來源：RODS+健保資料庫

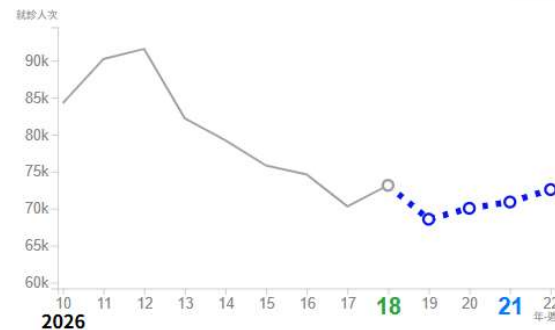
#### 未來四週預測



### 門診類流感就診人次

來源：健保資料庫

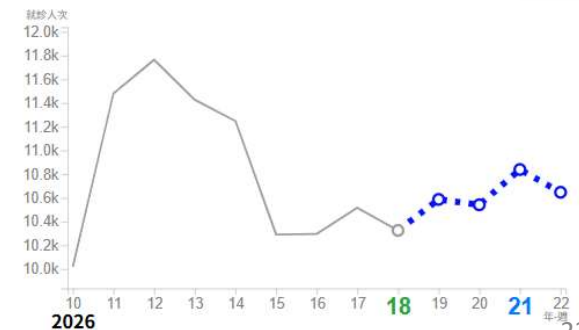
#### 未來四週預測

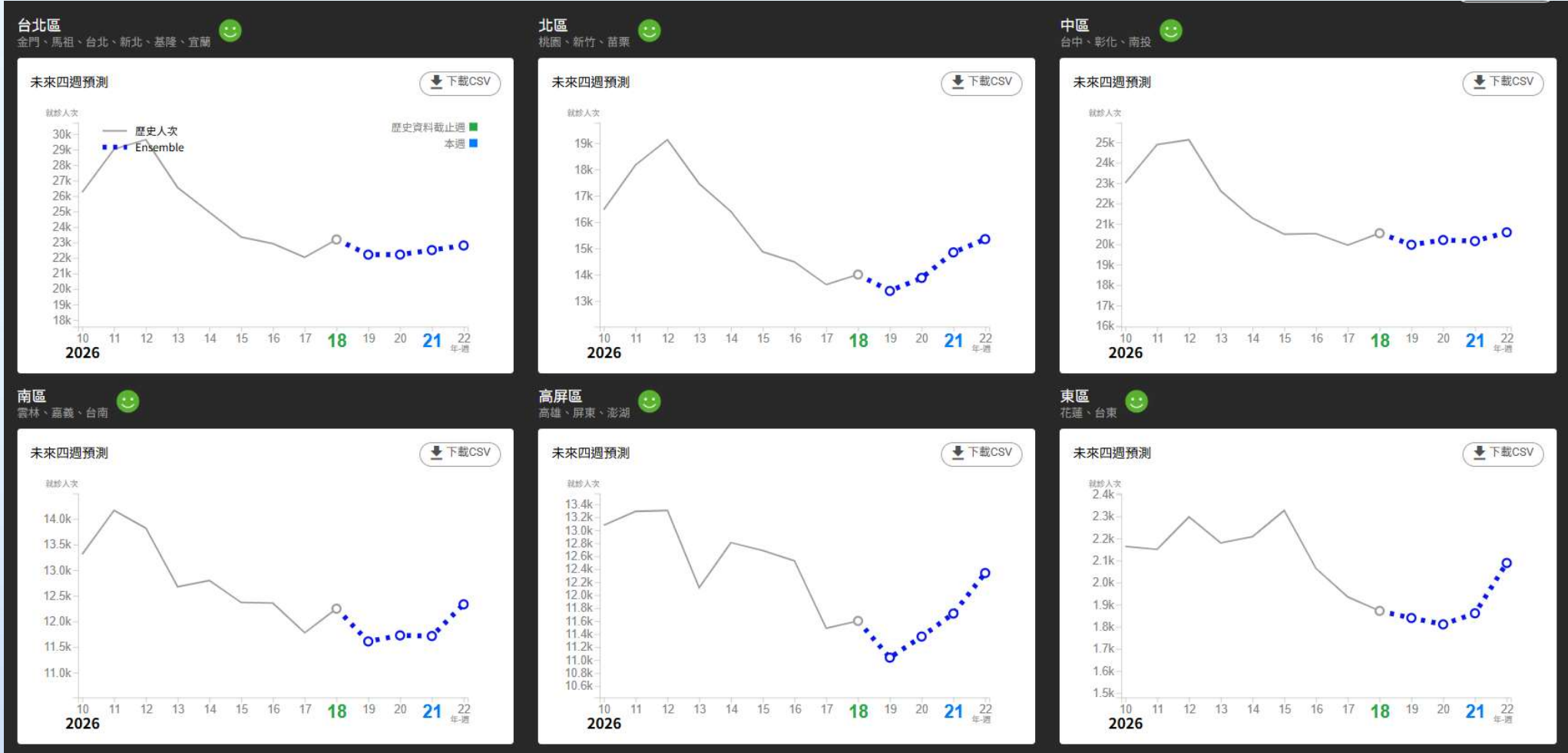


### 急診類流感就診人次

資料來源：RODS

#### 未來四週預測







112年流感疫苗QA問答集

## 流感普通症狀

發燒、頭痛、  
 喉嚨痛、咳嗽、  
 肌肉酸痛

## 危險徵兆

呼吸困難、呼吸急促、發紺(缺氧)、  
 血痰或痰液變濃、胸痛、意識改變、  
 低血壓或高燒持續72小時

65歲以上長者或有潛在疾病者，應提高警覺

**儘速轉診  
 至大醫院**





## 流感併發症

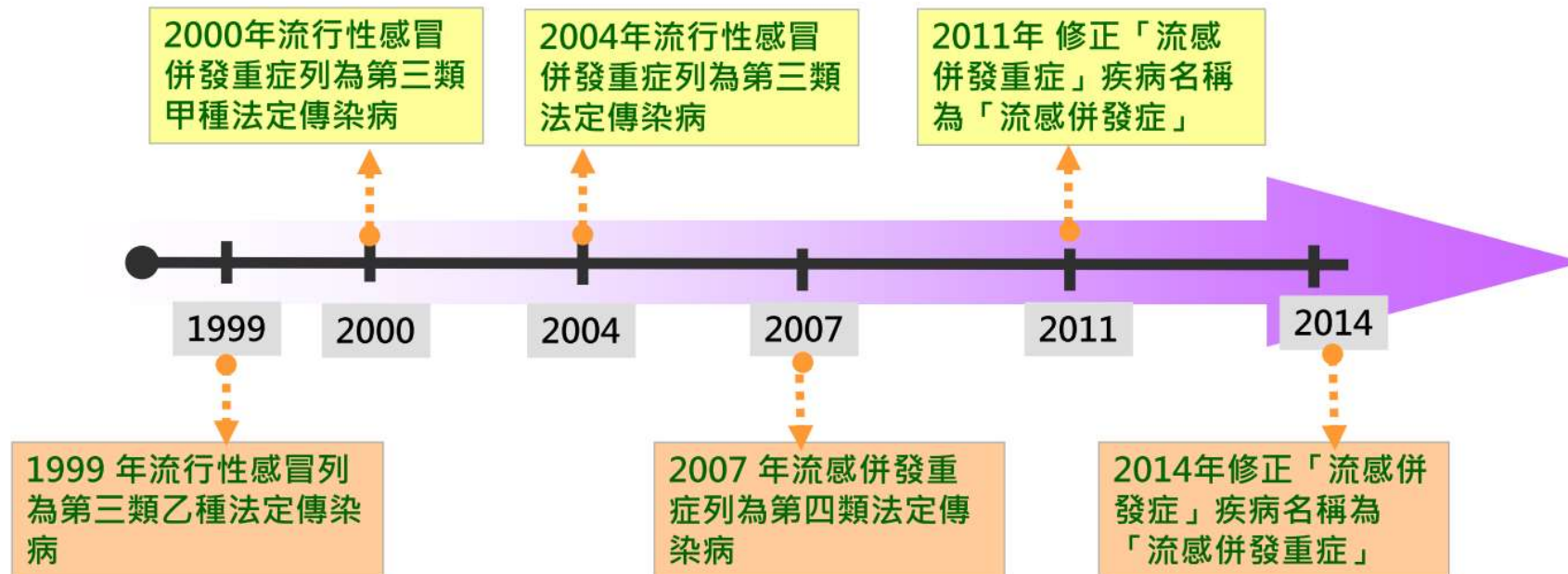
1. **肺部併發症 (Pulmonary complications) :**  
胸部X光有新的浸潤或實質化
2. **神經系統併發症 (Neurological complications) :** 符合下列臨床狀況至少二項，並排除癲癇、熱痙攣等其它病因者：
  - 1) 急性腦病變：指突發的意識狀態、人格或行為改變、或對人時地的判斷混淆，持續超過 24 小時者。
  - 2) 局部或全身性抽筋
  - 3) 理學檢查呈現局部神經學症候。
  - 4) 腦脊髓液中白血球數目大於 $5/\mu\text{L}$ 。
  - 5) 異常的神經電生理或神經影像學發現。
3. **心肌炎(Myocarditis)或心包膜炎(Pericarditis) :** 過往無心臟疾病病史之急性心衰竭個案，符合下列任一項臨床表現，且經醫師臨床診斷，或病理組織切片診斷為心肌炎或心包膜炎者：
  - 1) 心肌酵素(CK-MB or Troponin-I/T)異常升高。
  - 2) 發病時的心電圖需有新的傳導異常，或心電圖變化需符合心肌炎或心包膜炎的診斷。
  - 3) 心臟超音波顯示有左心室收縮異常或心包膜積液。
4. **侵襲性細菌感染(Invasive bacterial infection) :** 符合下列臨床狀況至少一項者：
  - 1) 於正常情況下之無菌處檢體，如：血液、腦脊髓液、肋膜液、心包膜液、或關節液等，培養分離出細菌，或抗原快速檢驗為陽性者。
  - 2) 敗血症或毒性休克症候群 (sepsis or toxic shock syndrome)。
5. **其他 (Others) :** 非符合上述 1~4 項臨床症狀，但個案需於加護病房治療或死亡者。



# 沿革

## 流感併發重症

- 法定傳染病訂定沿革





# 流感併發重症

- 流感輕症非屬法定傳染病，不須逐例通報
- 流感併發重症
  - **第四類法定傳染病**，應於**一周內**通報
  - 主要目的為監測重症個案之發生需視與其感染之流感病毒型別，已掌握流感疾病嚴重度，及流行病毒株與疫苗株吻合情形
  - 亦可早期發現病毒變異
- 可能併發重症的高危險群
  - 65歲以上長者、嬰幼兒、孕婦
  - 患有氣喘、糖尿病、心血管疾病、肺臟、肝臟、腎臟等慢性疾病
  - 肥胖、免疫功能不全者
- **Why ICU physicians should care?**
  - ARDS、Shock、Bacterial coinfection、IAPA、ECMO utilization、Mortality



## 定義

## 病例定義

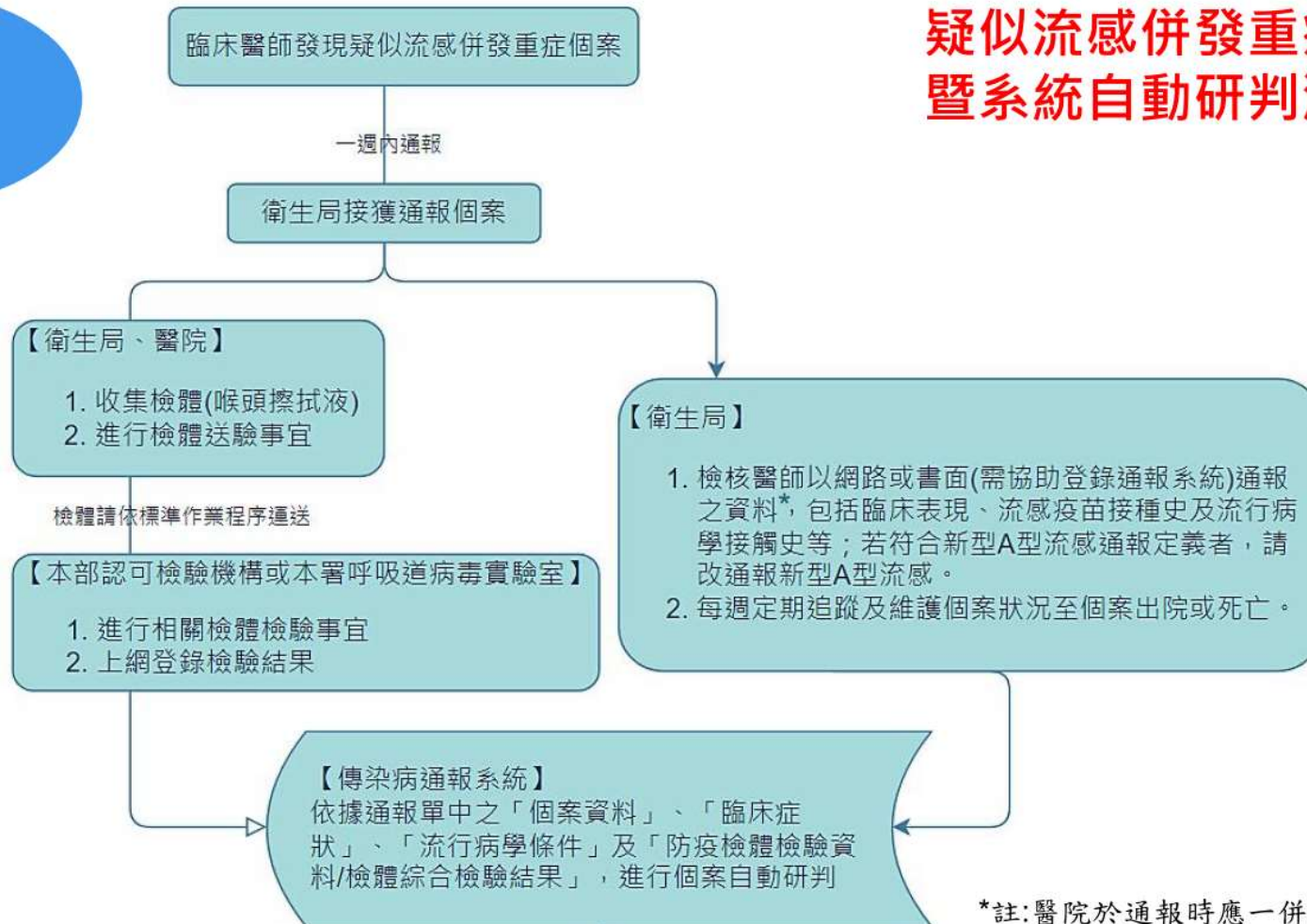
- 臨床條件
  - 出現類流感症狀後兩週內因併發症(如肺部併發症、神經系統併發症、侵襲性細菌感染、心肌炎或心包膜炎等)而需加護病房治療或死亡者
- 檢驗條件
  - 具有下列任一條件：
    - 呼吸道臨床檢體(咽喉擦拭液等)分離並鑑定出流感病毒(Influenza virus)
    - 臨床檢體分子生物學核酸檢測陽性
    - 臨床檢體抗原檢測陽性
    - 臨床檢體血清學抗體檢測陽性：急性期與恢復期流感病毒血清抗體效價 $\geq 4$ 倍上升
- 流行病學條件
  - 曾經與經實驗室證實之確定病例具有密切接觸(close contact)，即照護、同住、或與其呼吸道分泌物、體液之直接接觸





# 重症 通報

## 疑似流感併發重症個案通報 暨系統自動研判流程<sub>1/2</sub>



\*註:醫院於通報時應一併上傳個案病歷摘要。

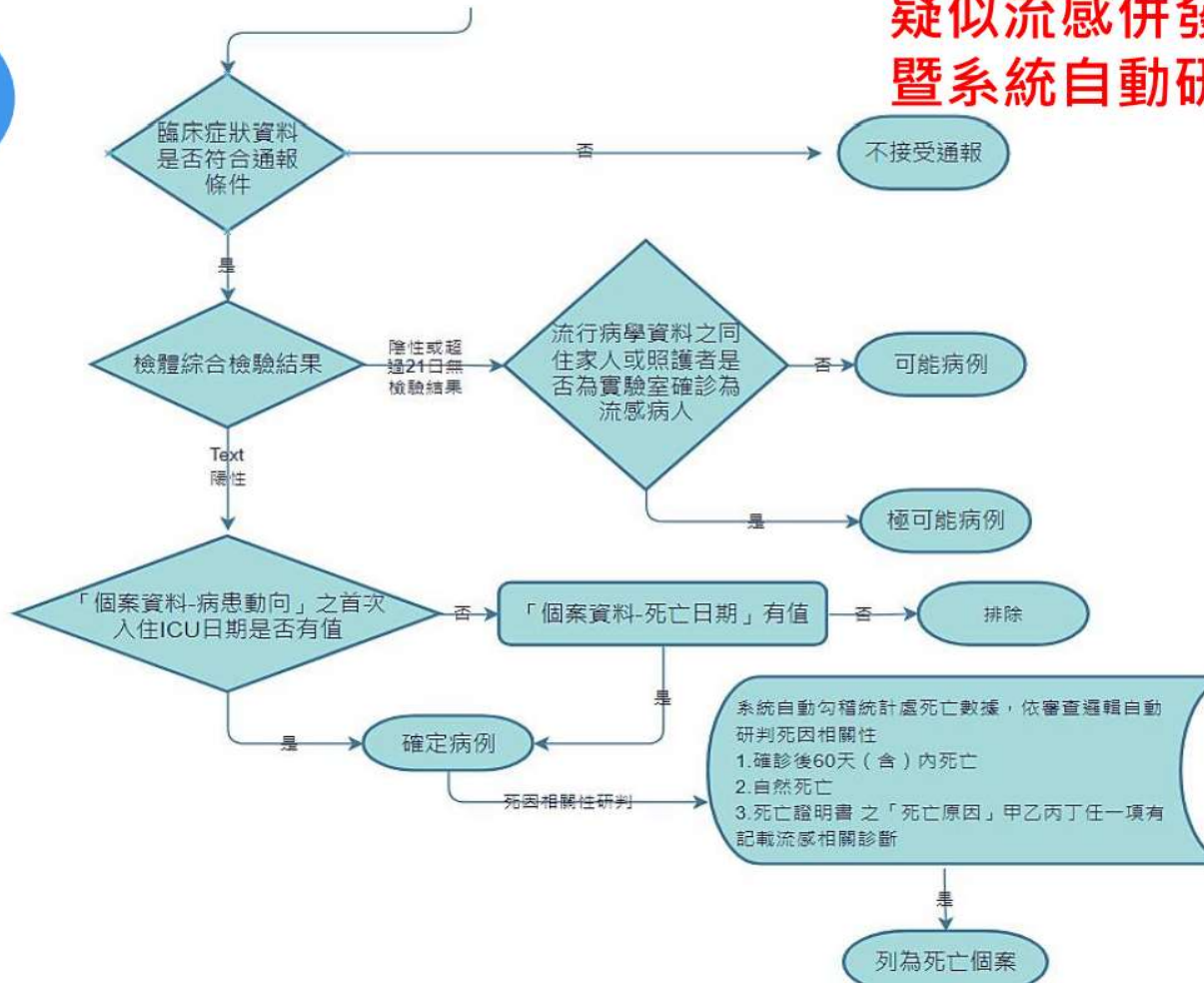




# 重症 通報

## 疑似流感併發重症個案通報 暨系統自動研判流程<sub>2/2</sub>

### 病例定義<sub>2/2</sub>



- 通報定義
  - 符合臨床條件
- 疾病分類
  - 可能病例
    - 符合臨床條件
  - 極可能病例
    - 符合臨床條件及流行病學條件
  - 確定病例
    - 符合臨床條件及檢驗條件



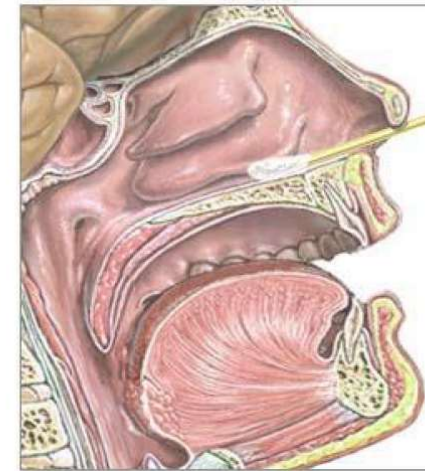
## 診斷方式

### ● 臨床診斷

- 症狀
- 接觸史
- 群聚史

### ● 實驗診斷

- 快速抗原檢測(Rapid antigen detection):  
以特異性抗體偵測流感病毒之核蛋白(nucleoprotein, NP)，快速檢測 A 及 B 型流感病毒。
- 病毒核酸檢測(RT-PCR 或 Real-time RT-PCR 分析法)  
是目前流感實驗室診斷黃金標準，可準確偵測 A 型與 B 型流感病毒，  
並可進一步支援病毒分型
- 免疫螢光染色法(Immunofluorescence staining assay · IFA)
- 病毒培養(Virus culture)
- 血清抗體檢測



A sterile swab is passed gently through the nostril and into the nasopharynx

© ADAM, Inc.



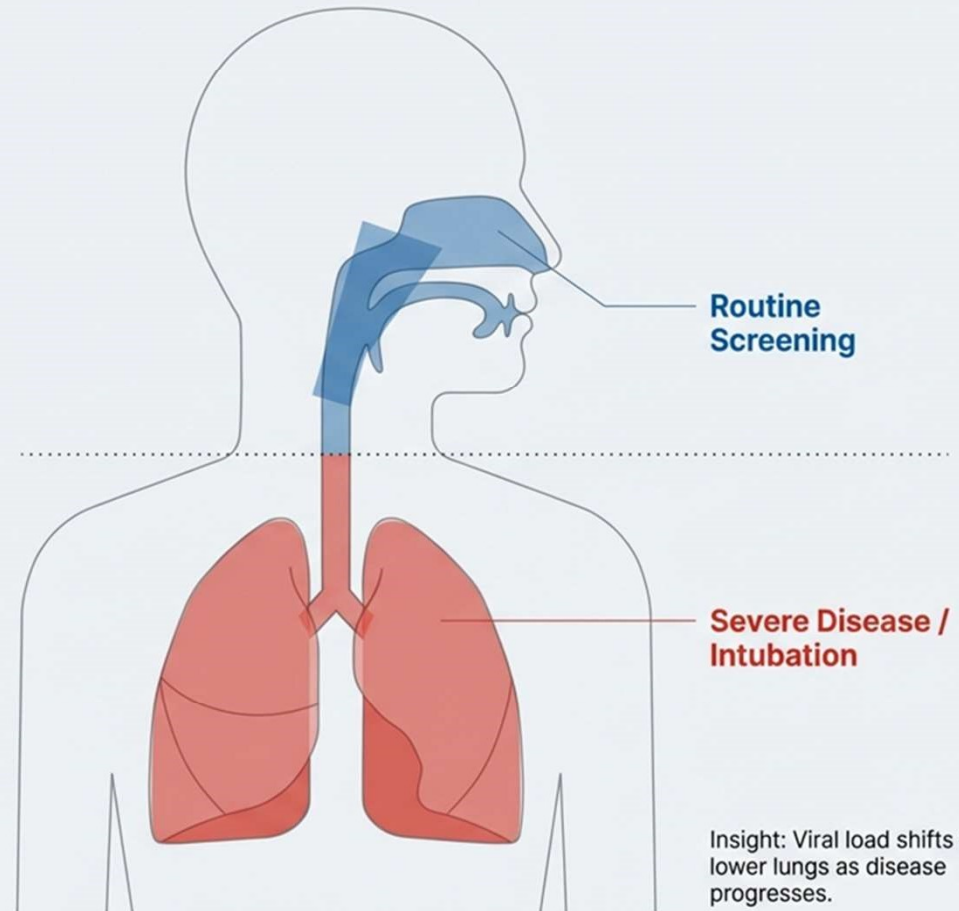
# Strategic Specimen Collection

Adapting sampling sites to disease severity.

Standard Protocol (Upper Tract)  
Deep nasal cavity, throat, or nasopharynx.  
Nasopharyngeal swabs carry a ~10% false-negative rate.

**Critical Protocol (Lower Tract)**  
Indicated for lower-lung involvement or intubation.

**IDSA GUIDELINE: If intubated + negative upper test → Retest with Lower Respiratory Specimen (Endotracheal aspirate/BAL).**





快速分子檢測

RT-PCR

流感快篩

**Table 3** Influenza diagnostic tests

Influenza testing modality[49, 56]	Method	Time to results	Sensitivity	Specificity	Respiratory specimens*		
					Swab	Wash/fluid	Aspirate
Molecular assay (Rapid)**#	Nucleic acid amplification	10–15 min	Moderate to high	High	NP or nasal	N/A	N/A
Molecular assay**#	Nucleic acid amplification	15–30 min	High	High	NP or throat	NP or BAL/mini BAL	Nasal or endotracheal
Rapid influenza diagnostic Test (RIDT)	Antigen detection	10–15 min	Low to moderate	High	NP, nasal, throat	NP or nasal	NP or nasal
Immunofluorescence assay (direct and indirect)	Antigen detection	1–4 h	Moderate	High	NP	NP	Nasal
Rapid cell culture (shell vials; cell mixtures)	Virus isolation	1–3 days	High	High	NP or throat	NP or BAL/mini BAL	Nasal or endotracheal
Tissue cell viral culture (conventional)	Virus isolation	3–10 days	High	High	NP or throat	NP or BAL/mini BAL	Nasal or endotracheal

\*FDA-approved clinical specimens vary by specific test; refer to the manufacturer's package insert for each test's approved specimens

\*\*Recommended for testing hospitalized patients with suspected influenza. Some molecular assays also detect other respiratory pathogens

#Patients with respiratory failure and suspected influenza should have lower respiratory tract specimens collected and tested, including if upper respiratory tract specimens are negative for influenza because a patient may have cleared influenza virus from the upper respiratory tract and continue to have influenza viral replication in the lower respiratory tract

NP nasopharyngeal, BAL bronchoalveolar lavage

Serologic testing is not recommended for diagnosis or clinical management of patients with suspected influenza

- 若病人有呼吸衰竭，應採用**下呼吸道標本（如 BAL 或氣管抽痰）**，即使上呼吸道檢體陰性，仍可能存在病毒複製。
- **血清學檢查不建議用於流感臨床診斷**



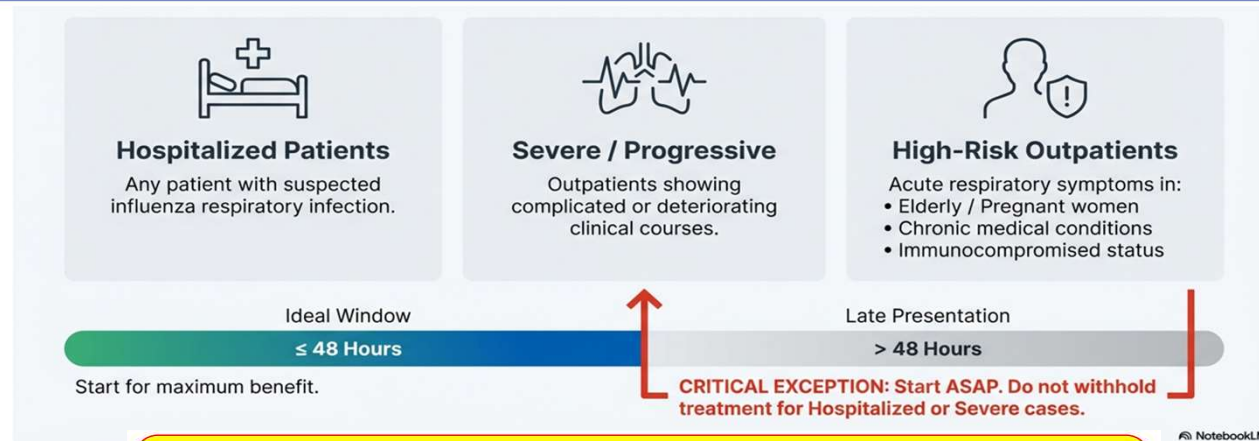
## 流感的診斷

- 臨床醫師應以病人之臨床症狀及流行病學依據逕行診斷，搭配年齡、潛在疾病、發病時間、疾病嚴重程度等給予適當處置
- 即使病人已於該流感季期間接種流感疫苗，並不能以此排除流感的可能性。
- 基於病人的臨床表現、流行病學背景以及實驗室檢測結果，並考慮病人的病史、接觸史以及是否處於流感流行季節，以提高診斷的準確性。
- 快速篩檢鼻咽部流感抗原檢驗的特異性很高，但敏感性有限，不建議用快速篩檢結果作為是否給予藥物的唯一依據
- 季節性流感防治工作手冊建議：由於採檢時機、技術與檢驗工具敏感性之限制，於流感流行期間，即使快篩結果為陰性，仍不能排除流感，故不建議單以流感快篩結果，作為診斷及是否用藥之唯一依據



## 住院/重症病人之治療

- 建議立即給予抗病毒藥物治療
- 建議於症狀出現48小時內給予Oseltamivir治療
- 所有疑似流感住院兒童，均應立即給予抗病毒藥物治療



**住院/重症病人，不需等待確診，不論發病時間，均應立即給予抗病毒藥物治療**



## 台灣感染症醫學會-抗流感病毒藥物使用建議



### 抗流感藥物使用對象、劑量與療程

藥物	Oseltamivir Capsule		Oseltamivir Oral Suspension		Zanamivir		Peramivir		Baloxavir Marboxil	
使用方式	吞服/無法吞服者（如需使用鼻胃管者）則打開膠囊泡水或糖漿服用		經調配後服用		經口吸入 <small>懷孕哺乳：利&gt;弊投予</small>		單次點滴靜脈注射15分鐘以上 <small>懷孕哺乳：利&gt;弊投予</small>		單次口服 可以磨粉 <small>懷孕哺乳不建議</small>	
適用年齡	成人及兒童（含一個月大新生兒）		成人及兒童（含一個月大新生兒）		5歲(含)以上		小兒(早產兒及新生兒除外)及成人		成人及兒童（5歲以上）	
標準治療劑量	輕症	重症	輕症	重症	輕症	重症	輕症	重症	輕症	重症
	13歲以下依體重調整劑量； 13歲(含)以上或體重40kg以上者75mg BID		40kg以下兒童依體重調整劑量； 40kg以上兒童或成年人及青少年為75mg BID		10mg BID	不建議使用	成人 300mg； 小兒 10-12 mg/kg	成人 600mg QD	<20kg單次服用20mg	≥20 至 <80kg 單次服用 40mg
標準療程	5天	5天	5天	現無臨床數據	5天		單次	可依症狀連續多日反覆投予	單次	



# Clinical practice guidelines for influenza

September 2024, WHO

	Patient group		
	Non-severe, no risk-factor	Non-severe, risk factor	Severe
Baloxavir	Conditional against	Conditional recommendation	
Oseltamivir	Strong against		Conditional recommendation
Zanamivir	Strong against		Conditional against
Peramivir	Conditional against		Conditional against
Favipiravir	Strong against		

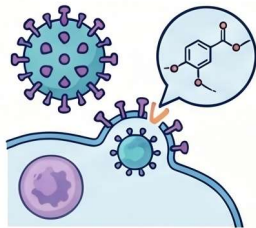
- 輕症病人：僅建議高風險族群使用**Baloxavir**。
- 重症病人：建議在症狀出現48小時內給予**Oseltamivir**治療，並建議感染具有高致死率之新型A型流感病毒病人，或感染風險未知但可能導致重症之病人，即使這些病人未完全符合流感重症標準仍給予**Oseltamivir**治療。



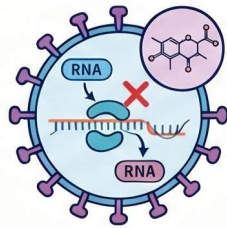
## 重症流感患者的抗病毒藥物管理指南 (2025 臨床綜述)

針對重症流感，早期抗病毒治療是降低死亡率的關鍵。本內容總結了目前主要抗病毒藥物（如神經胺酶抑制劑與聚合酶抑制劑）與聚合酶抑制劑的臨床考量、重症患者的藥代動力學挑戰以及抗藥性監測的重要性。

### 主要抗病毒藥物與作用機制



**神經胺酶抑制劑 (NAIs)**  
阻斷病毒從宿主細胞釋放，代表藥物為 Oseltamivir (一線用藥) 與 Peramivir。



**聚合酶複合物抑制劑 (Baloxavir)**  
透過干擾 RNA 轉錄阻斷病毒複製，單劑給藥且具備與 NAI 併用的潛力。

**EMA 核准與適用對象：** Oseltamivir 與 Peramivir 已獲准用於成人及特定年齡以上的兒童重症治療。

### 常用抗病毒藥物臨床特點比較

藥物名稱	給藥途徑	臨床關鍵考量
<b>Oseltamivir</b>	腸道 (口服/胃管)	第一線治療；需盡早使用；對重症患者需注意吸收問題。
<b>Peramivir</b>	靜脈注射 (IV)	適用於無法腸道給藥或吸收不良的患者
<b>Baloxavir</b>	口服	臨床數據較少；可快速降低病毒量；需注意抗藥性發展。

### 臨床實務建議與治療挑戰



#### 把握 48 小時黃金給藥期



儘管 ICU 患者常延遲就醫，但盡早啟動抗病毒治療與降低死亡率顯著相關。



#### 腸道吸收與藥代動力學障礙

重症患者的胃癱或腸道水腫可能導致口服 Oseltamivir 吸收不可預測。



#### 抗藥性監測與併發症預防

應警惕 H275Y 突變抗藥性，並例行篩查細菌協同感染與肺麴菌病。



# 加護病房的藥物動力學瓶頸

為何標準口服 Oseltamivir 在重症患者體內會失效？

## 腸道 - 吸收阻斷

Oseltamivir 是前驅藥物 (Prodrug OP)。休克引起的腸道灌注不足、腸壁水腫或胃輕癱，導致藥物無法進入血液。



## 肝臟 - 代謝轉化

必須透過肝臟酯酶轉化為活性代謝物 (OC)。藥物交互作用 (如 Clopidogrel) 可能抑制高達 90% 的轉化。



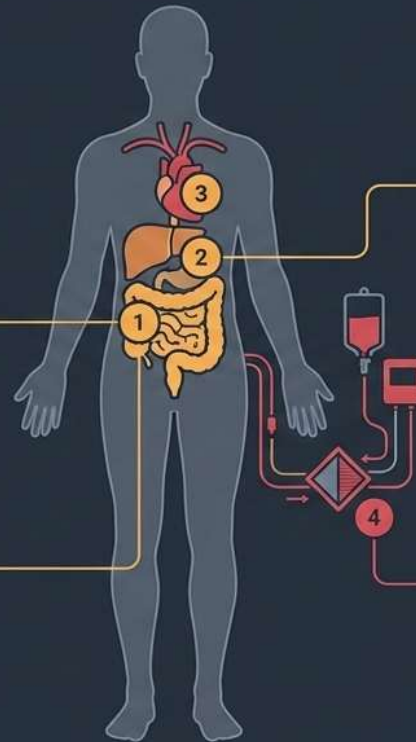
## 血管 - 分佈稀釋

大量輸液復甦與敗血症導致體液轉移，增加分佈體積，稀釋血漿與組織中的藥物濃度。



## 體外維生系統 - ECMO / RRT

機械通氣、腎臟替代療法與 ECMO 顯著改變藥物清除率與分佈，導致無法預測的血藥濃度。





# NAIs 抗藥性威脅

## Resistance Profile

病毒型別:	A(H1N1)pdm09
常見突變:	NA-H275Y (最常見), I223V, S247N.
對 Oseltamivir 的影響:	高度降低抑制力 -> <b>抗藥性 (Resistant)</b>
對 Zanamivir 的影響:	無影響 -> <b>有效 (Susceptible)</b>

## A(H1N1)pdm09 變異株監測：威脅雷達



**警訊：**雖然自然發生的抗藥性整體極低 (<1%)，但在加護病房的封閉高壓環境下，特定變異株的快速崛起凸顯了即時基因監測與轉換救援藥物的迫切性。

### 突破性感染數據

在免疫低下與重症患者中，高達 23% - 57% 的持續感染者帶有 H275Y 突變 (最常見於 A 型 H1N1)。

### 關鍵臨床法則 持續發燒、肺炎惡化

若治療第 5 天仍有病毒排出 (PCR 持續陽性)，應強烈懷疑抗藥性，必須立即進行基因定序。



# Neuraminidase inhibitors (NAIs) resistance

- Mechanism
  - Influenza viruses with reduced sensitivity to NAIs typically carry resistance-associated substitutions (RAS) in the viral neuraminidase (NA).
  - These substitutions can directly or indirectly alter inhibitor binding.
- Why more RAS are reported for Oseltamivir
  - **Zanamivir** is closer to the transition state of the NA substrate than Oseltamivir.
  - This helps explain why more RAS have been described for oseltamivir than for zanamivir.

## NAIs resistance – Most common RAS

The diagram illustrates the impact of specific Neuraminidase (NA) substitutions on the activity of Zanamivir. It is divided into two sections:

- Influenza A(H1N1):** Shows the substitution **NA:H275Y** in red. It is labeled as the "Primary Threat to Oseltamivir". A blue box with a checkmark indicates that "Zanamivir Maintains Activity".
- Influenza A(H3N2):** Shows the substitution **NA:R292K** in yellow. It is labeled as "Resistance to Oseltamivir". A grey box with an exclamation mark indicates that "Zanamivir Partially Altered".

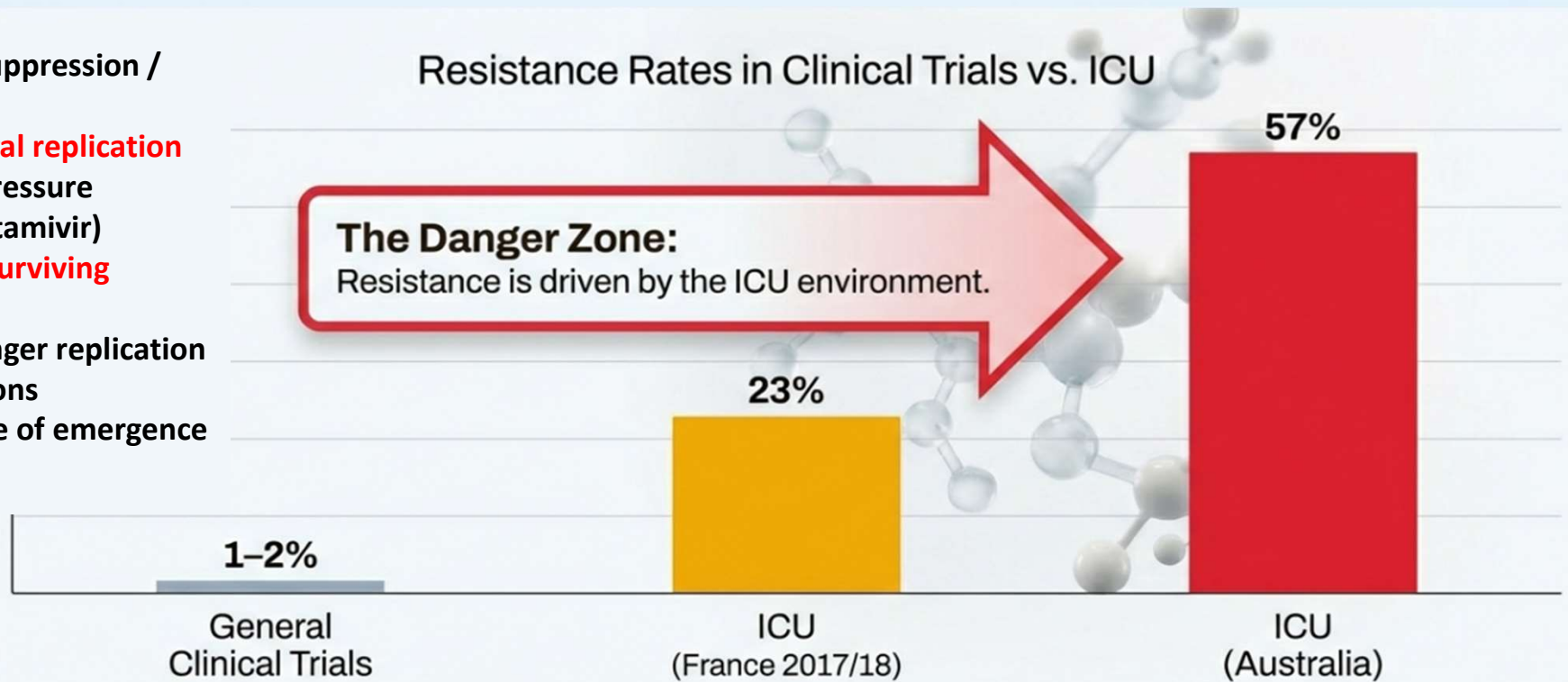
A molecular model of the NA active site is shown in the background, with the inhibitor molecule (Zanamivir) in blue and the NA protein in grey.





# Frequency of acquired RAS during NAI treatment in critically ill ICU patients

- ICU / immunosuppression / high viral load  
→ **prolonged viral replication**
- Ongoing drug pressure (continued oseltamivir)  
→ **selection of surviving mutants**
- More virus + longer replication  
→ more mutations  
→ higher chance of emergence and selection

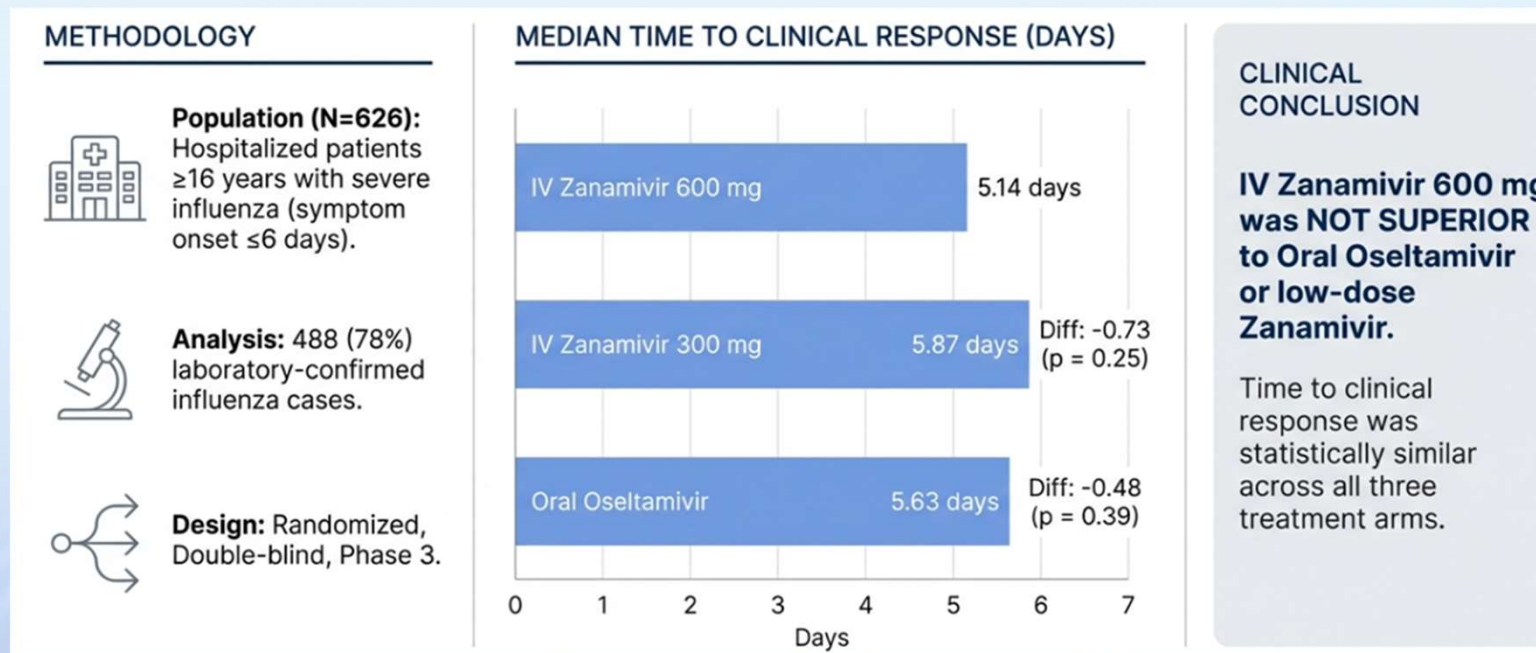




# Possible treatment strategies

## Plan A: Zanamivir

In A(H1N1) with suspected H275Y, switching to **Zanamivir** is biologically plausible.



- Zanamivir resistance was low in A/H3N2 viruses (n = 2/153)
- No RAS were detected in A/H1N1 (n = 0/122) or influenza B viruses (n = 0/52) Marty FM et al., Lancet Respir Med 2017

# Possible treatment strategies

## Plan B: Dual therapy (NAI + Baloxavir)

- First-line dual therapy has not yet been shown to clearly reduce resistance emergence.
- It may be attractive in critically ill patients to reduce viral persistence and warrants further evaluation.

- FLAGSTONE study : Baloxavir + NAI vs. NAI alone, did not reduce length of hospital stay or improve the NEWS2 score.

### Hospitalized & Severe Influenza: No Added Benefit

FLAGSTONE Study Analysis (Lancet Infect Dis 2022)



- **Population:** Hospitalized, NEWS2 Score  $\geq 4$ .
- **Outcome:** Time to Clinical Improvement.
- **Analysis:** Combination therapy showed faster viral clearance, but this **did not translate** to faster clinical recovery or improved NEWS2 outcomes.



# Dosing Protocols & Renal Adjustments

## Oseltamivir (Oral/NG)

Standard of Care / Uncomplicated  
 Hospitalized initiation

STANDARD DOSE

**75 mg PO/NG q12h × 5 days**

CrCl 61–90	75 mg BID
CrCl 31–60	<b>30 mg BID</b>
CrCl 11–30	<b>30 mg QD</b>
ESRD (HD)	30 mg post-dialysis (Max 5 days)
ESRD (CAPD)	30 mg single dose after exchange

## Peramivir (IV)

Poor GI absorption / Enteral impossible/  
 Acute Uncomplicated

STANDARD DOSE

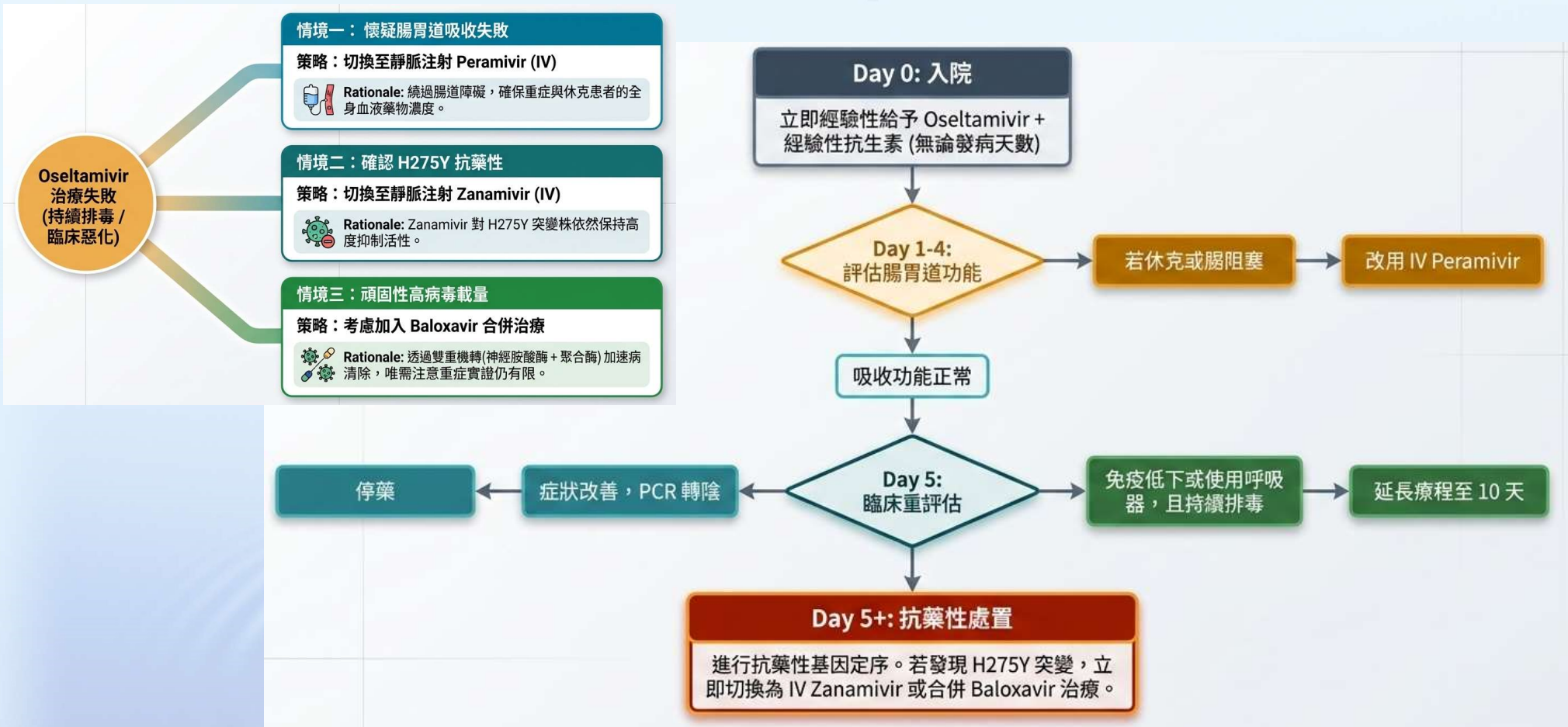
**600 mg IV Single Dose**

CrCl ≥ 50	600 mg × 1
CrCl 30–49	<b>200 mg × 1</b>
CrCl 10–29	<b>100 mg × 1</b>
ESRD (HD)	Administer post-dialysis

*Severe/ICU Note: Consider multi-day regimen  
 600 mg IV Daily × 5–10 days.*



# 流感併發重症治療決策





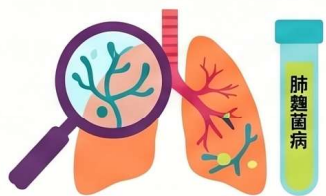
# 重症流感患者的抗病毒藥物管理指南 (2025年醫學綜述要點)

## 臨床管理與處置要點

**儘早啟動治療與精準診斷**  
 應於發病2天內給藥，若初次鼻咽拭子陰性但臨床高度懷疑，應採集下呼吸道檢體。



## 嚴密篩查共同感染



**15%**  
 15% 的插管患者可能併發肺黴菌病，應於入院時進行系統性篩查。



**避免常規使用皮質類固醇**  
 現有研究顯示類固醇可能增加死亡率，目前國際指南並不建議使用。

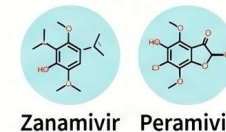
## 抗病毒藥物選擇與抗藥性挑戰

**克流感 (Oseltamivir) 的侷限性**  
 重症患者常有腸道吸收障礙，且 A(H1N1) 易產生 H275Y 抗藥性突變。



## 替代藥物與聯合療法

Zanamivir 或 Peramivir 可用於抗藥性或無法經腸道給藥的患者。



**監控病毒排泄與抗藥性**  
 若第5天病毒仍持續排泄，應考慮延長療程至10天並進行抗藥性基因定型。



## 抗病毒藥物特性與適用情境

藥物名稱	作用機制	臨床考量 (ICU)
Oseltamivir	NAI：阻止病毒釋放	⚠️ 第一線療法，僅限腸道給藥，需注意嘔吐吸收問題
Peramivir	NAI：阻止病毒釋放	✅ 靜脈給藥，適合腸胃吸收障礙者
Baloxavir	PA抑制劑：阻斷轉錄	➡️ 單次給藥，與克流感併用可加快病毒清除



# 除了流感之外，懷疑有其他感染??

- 症狀：咳嗽伴隨呼吸困難、呼吸急促、缺氧和發燒
- 肺部聽診異常
- 持續發燒3至5天以上
- 初始退燒後又再出現高熱
- 其他臨床症狀惡化
- 建議的檢查：Chest X-ray、COVID-19 檢測、痰液革蘭氏染色和培養、血液培養、尿液的肺炎鏈球菌抗原和退伍軍人症抗原檢測
- 病情嚴重的患者，可考慮執行支氣管鏡檢查，取得檢體進行微生物檢測
- 呼吸道病毒感染：
  - Novel influenza A virus infection: 新型A型流感
  - **COVID-19**: 新冠肺炎
  - Respiratory syncytial virus : 呼吸道融合病毒
  - Common cold : rhinoviruses 鼻病毒
  - Parainfluenza virus 副流感病毒
  - Common cold coronaviruses 普通感冒冠狀病毒
  - Adenovirus 腺病毒
  - **MERS-CoV** 中東呼吸道症候群冠狀病毒
- 細菌性肺炎：
  - 細菌性肺炎可能作為流感的併發症出現，也可能獨立出現
  - 細菌性肺炎患者的典型症狀是發燒、呼吸困難、咳嗽和咳痰



# Concomitant Infections

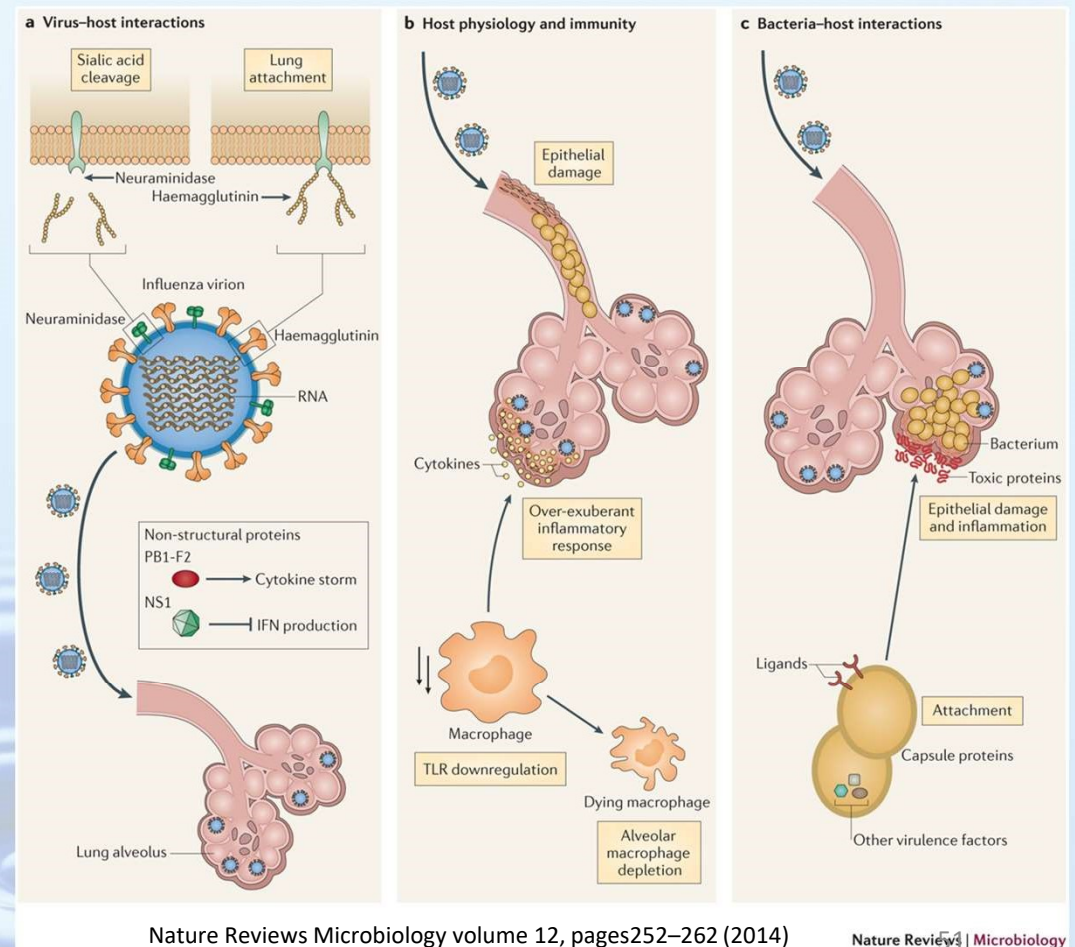
- **Common bacteria during coinfection with IFV**
  - **S. pneumoniae**
  - **S. aureus (MRSA)**
  - **Pseudomonas aeruginosa**
  - Streptococcus pyogenes
  - Haemophilus influenzae
  - Klebsiella pneumoniae
  - Mycoplasma pneumoniae
  - **Acinetobacter baumannii**

(Arranz-Herrero et al., 2023; Klein et al., 2016; Shi et al., 2025).
- **Invasive aspergillosis (IAPA):**
  - Among intubated patients, the prevalence can be as high as **15%**, and outcomes are poor
- More than **20%** of influenza patients are complicated with bacterial pneumonia.
- The incidence of coinfection in hospitalizations and ICU patients accounts for **17~28%**, respectively (Qiao et al., 2023).
- Patients coinfecting with IFV and bacteria increase the **mortality risk by 2.6 to 3.4 times** compared with influenza single-infection  
(Arranz-Herrero et al., 2023; Qiao et al., 2023).



# Post-Influenza Bacterial Pneumonia

- **Virus–host interactions**
  - Haemagglutinin (HA): mediates attachment
  - Neuraminidase (NA): cleaves sialic acid
  - PB1-F2: associated with pro-inflammatory responses and cytokine storm.
  - NS1: suppresses IFN response
- **Host physiology and immunity**
  - Epithelial damage-> disrupt the barrier
  - Over-exuberant inflammatory response
  - Macrophages dysfunction:
    - TLR downregulation.
    - Macrophage death/depletion
- **Bacteria–host interactions**
  - Viral epithelial injury + inflammation precede bacterial invasion





# 流感合併其他感染

## • 經驗性抗生素治療

- 出現呼吸衰竭和或血流動力學不穩定的患者
- 經過 3-5天的抗病毒治療和支持性治療後，病情沒有改善或臨床惡化的患者
- 根據革蘭氏染色先給予廣效抗生素，待細菌培養結果再調整抗生素

## • 肺炎

- 使用對流感患者繼發性細菌性肺炎中常見的病原體 (**肺炎鏈球菌**和**金黃色葡萄球菌**) 經驗性抗生素
- Third-generation cephalosporin (such as Ceftriaxone)
- Respiratory fluoroquinolone (Levofloxacin or Moxifloxacin)
- Methicillin-resistant *S. aureus* infection : Vancomycin or Linezolid or Ceftaroline (Zinforo)
- 抗生素療程：中重度 5~7天，高度嚴重 > 7天，達到臨床穩定可考慮停止抗生素

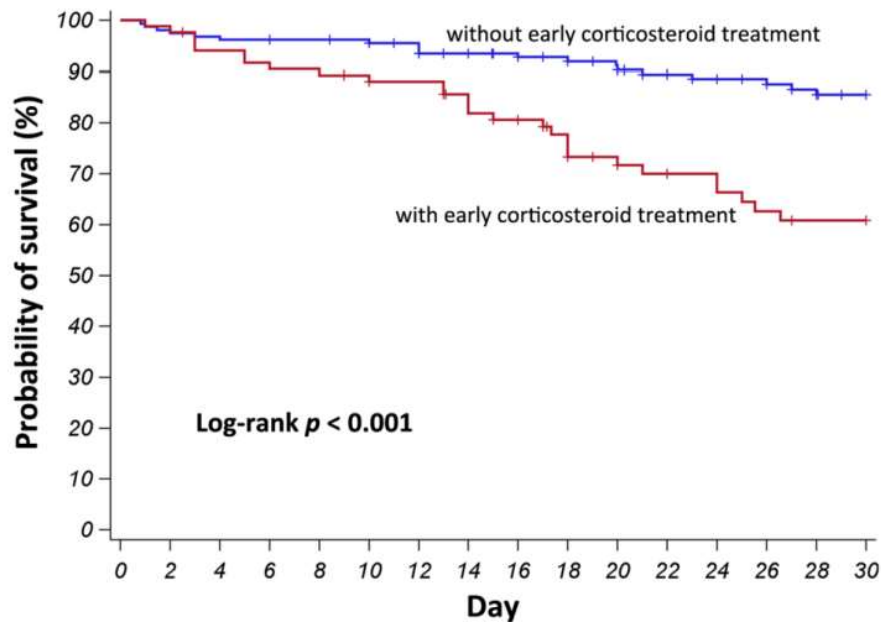
## • Invasive pulmonary aspergillosis 侵襲性肺麴菌病

- 免疫抑制患者或患有潛在肺部疾病的患者
- Aspergillus galactomannan antigen (BAL or Serum)
- Voriconazole or Isavuconazole

Risk factors : **Severe influenza** 、  
**ARDS**、**Persistent fever**、  
**Worsening infiltrates**、**Hemoptysis**、  
**Immunosuppression**、  
**Corticosteroid exposure**



## Impact of corticosteroid treatment on clinical outcomes of influenza-associated ARDS: a nationwide multicenter study



No. at risk

No early CS	156	152	151	149	149	147	140	135	124	116	110	102	97	88	76	68
Early CS	85	83	79	77	75	74	72	65	60	51	43	40	36	34	32	31

- Taiwan, Multicenter, retrospective cohort study
- 241 patients, October 2015-March 2016, 8 centers
- **Early corticosteroid treatment** was associated with a significantly **increased hospital mortality** in adult patients with influenza-associated ARDS.
  - early corticosteroid treatment:  $\geq 200$  mg hydrocortisone equivalent dose within 3 days after ICU admission
- hospital mortality: with early corticosteroid treatment vs. without [43.5% (37/85) vs. 19.2% (30/156),  $p < 0.001$ ]
- [adjusted odds ratio (95% CI) = 5.02 (2.39–10.54),  $p < 0.001$ ]



# 類固醇治療流感的角色？

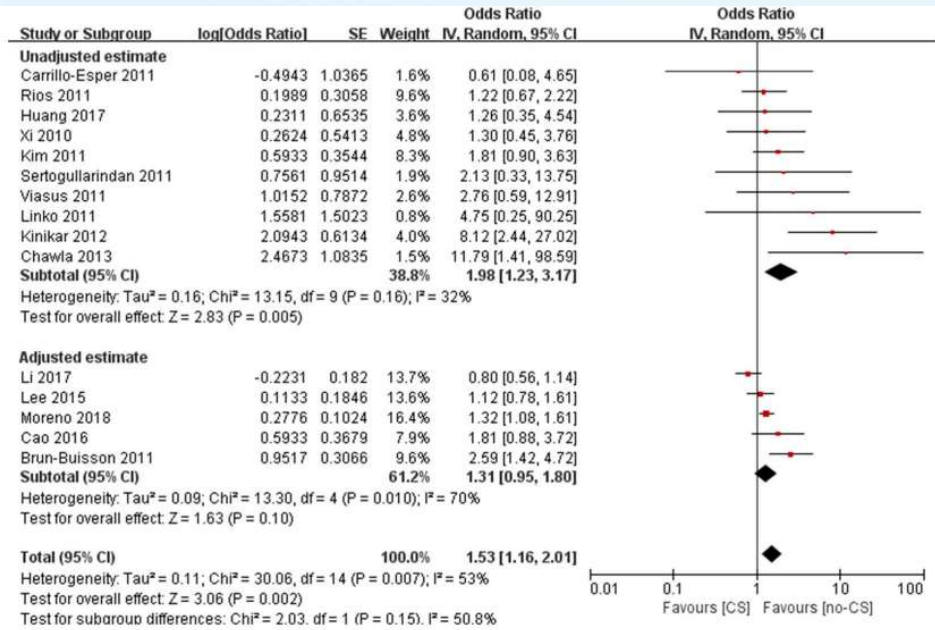


Figure 2. Meta-analysis of studies reporting mortality data. Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

- Increased mortality / Prolonged viral shedding
- Increased rates of secondary bacterial and fungal infections

Asthma/Septic shock 可用

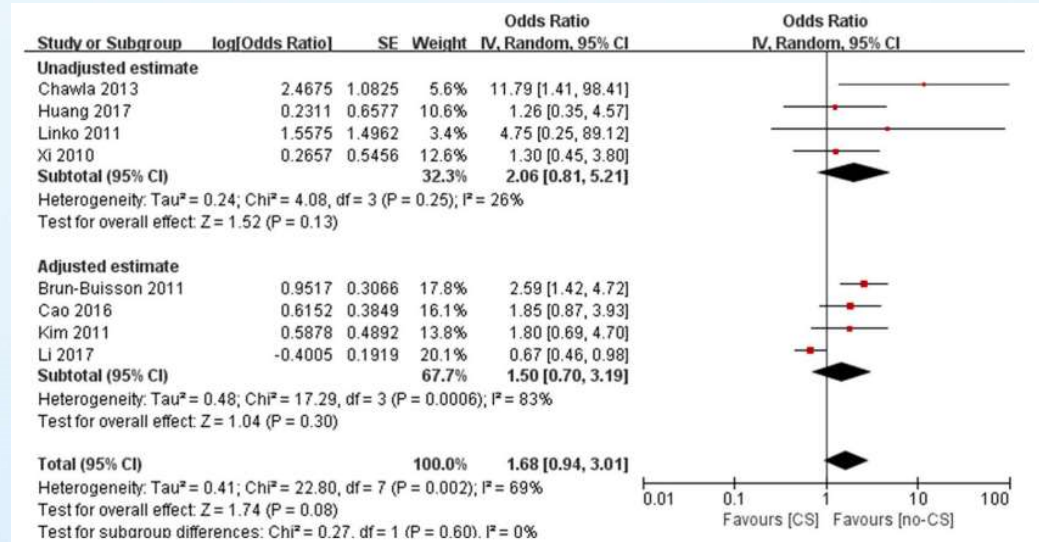


Figure 3. Meta-analysis of studies reporting mortality data in patients with ARDS. Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

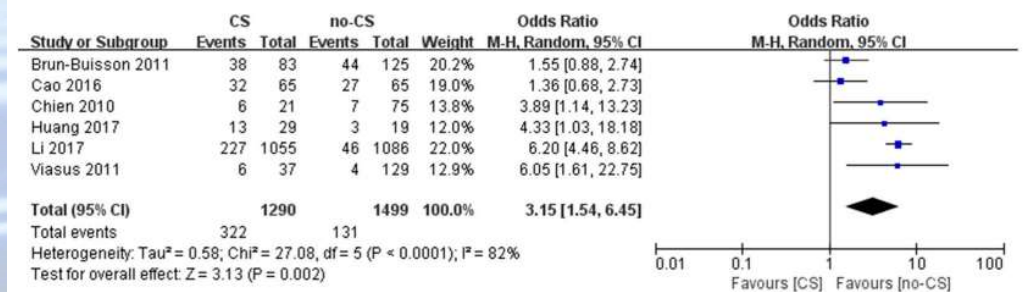


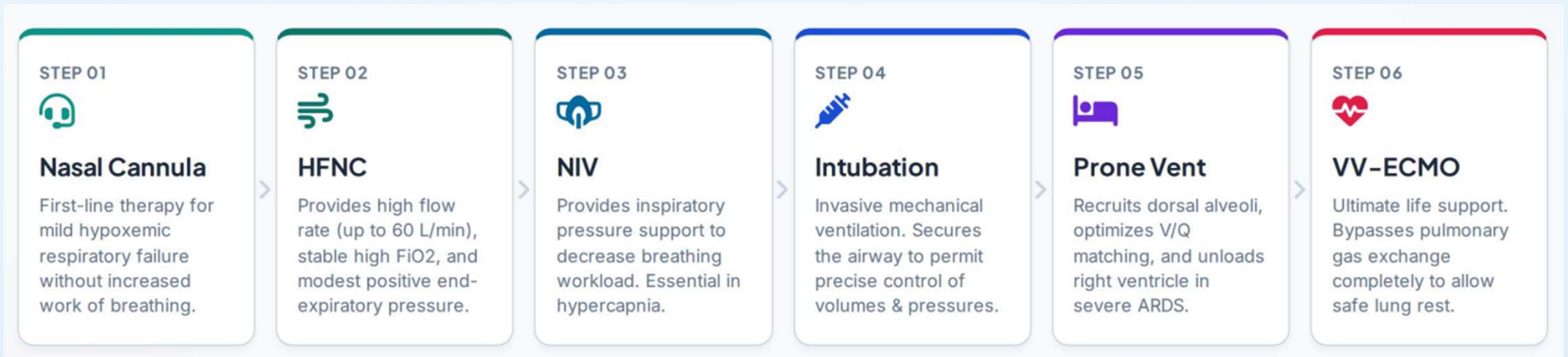
Figure 4. Meta-analysis of studies reporting nosocomial infection data. CI, confidence interval; OR, odds ratio.

# Corticosteroids as routine adjunctive therapy for influenza : **not recommended**

- Routine adjunctive corticosteroids should not be used for suspected or confirmed influenza, unless there is another clear indication.
  - **WHO 2024**: For severe influenza, corticosteroids are conditionally not recommended.
  - **IDSA** : lack of high-quality RCTs demonstrating benefit in influenza, and that observational studies repeatedly show worse outcomes
  - Systematic reviews and meta-analyses in influenza pneumonia suggest that corticosteroid use is associated with **increased mortality, longer ICU length of stay, and a higher risk of secondary infections**. (Crit Care. 2019 Mar 27)
- Ongoing large randomized trials:
  - **FLUDEX** (BMJ Open, 2025; protocol): In hospitalized patients with severe influenza, on top of oseltamivir, participants are randomized to dexamethasone 6 mg for 7 days versus placebo; the primary endpoint is the Hospital Recovery Scale.
  - **RECOVERY** (Oxford; expanded to influenza since 2023): The platform trial has added a “dexamethasone for influenza” arm.



# 呼吸支持 – Oxygen support Ladder



## ✓ HFNC

First Choice Hypoxemia

- > **Hypoxemic Failure Target**  
Indicated primarily for acute hypoxemic respiratory failure without severe hypercapnia.
- > **ARDS Early Stage Benefit**  
Maintains alveolar recruitment and anatomical dead-space washout without barotrauma.
- > **Excellent Patient Tolerance**  
Heated, humidified gas allows eating, drinking, and communicating, yielding high adherence.

## ✓ NIV (NIPPV)

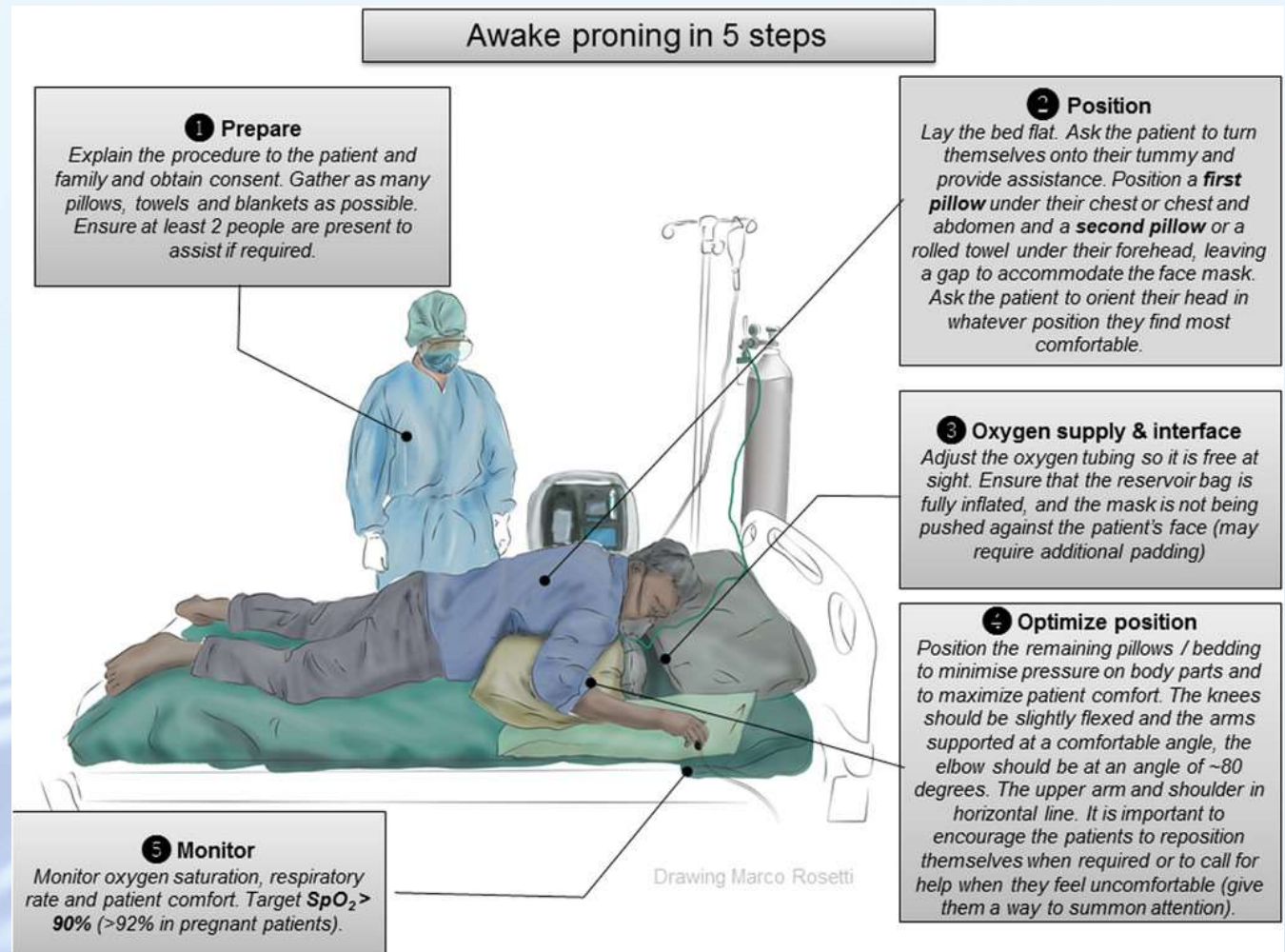
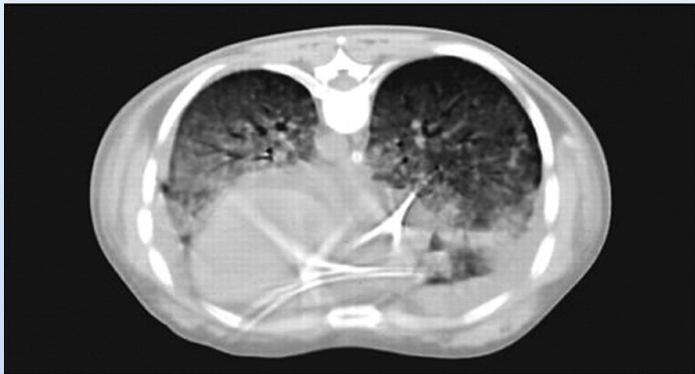
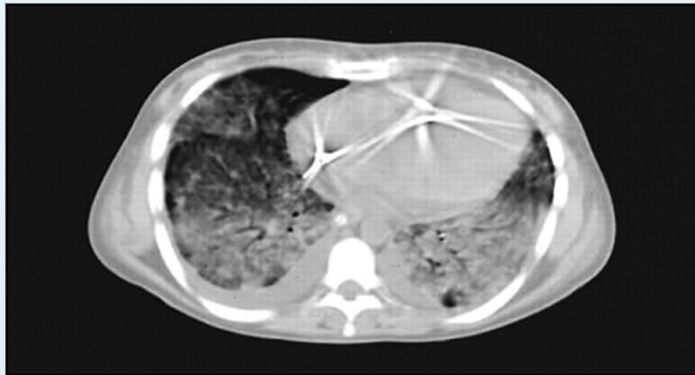
First Choice Hypercapnia

- > **Hypercapnic Failure Target**  
Highly effective in clinical presentations demonstrating acute respiratory acidosis and high work.
- > **COPD / OSA Overlap Protocol**  
Standard of care to optimize ventilation, recruit airways, and avoid clinical intubation.
- > **Aspiration Concern Vigilance**  
Requires intact airway reflexes; tight mask seal increases risk of gastric insufflation and emesis.



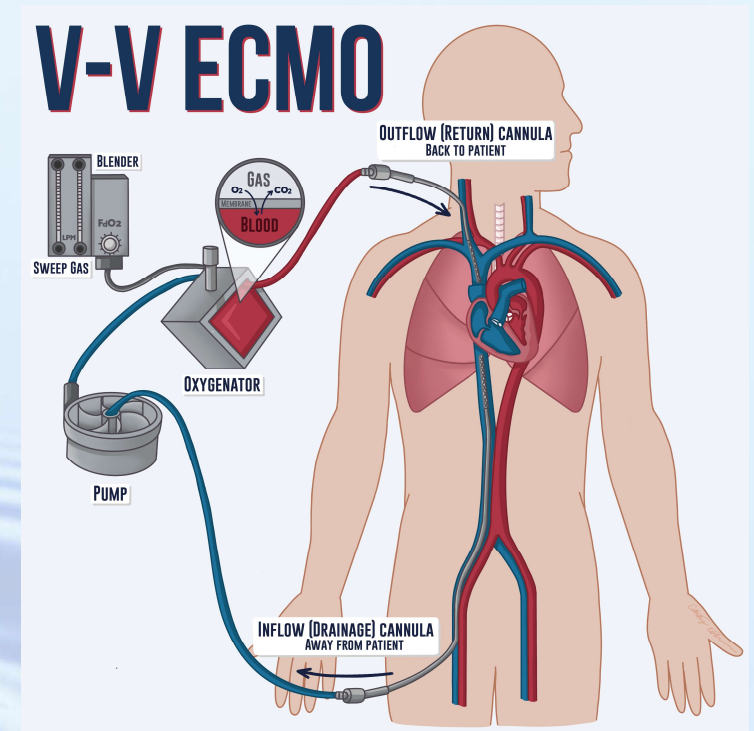
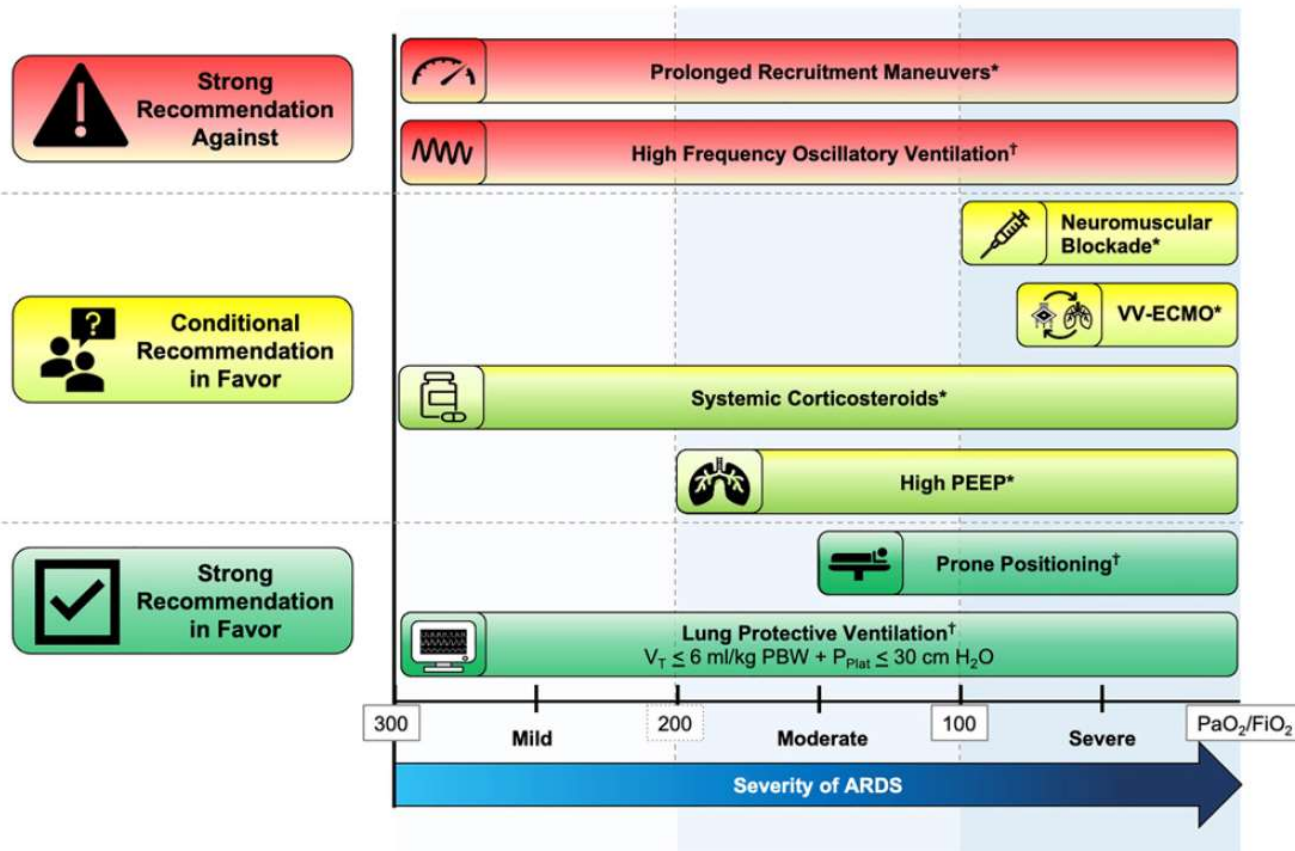


# Prone Ventilation 俯臥通氣



俯臥通氣(Prone ventilation) 每天12~16小時

# Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

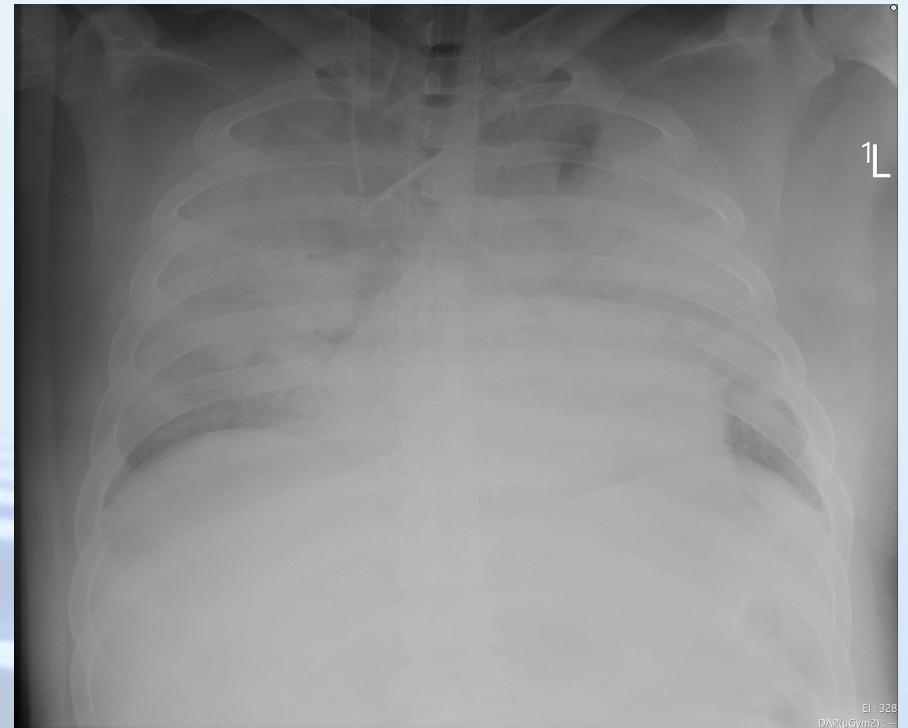


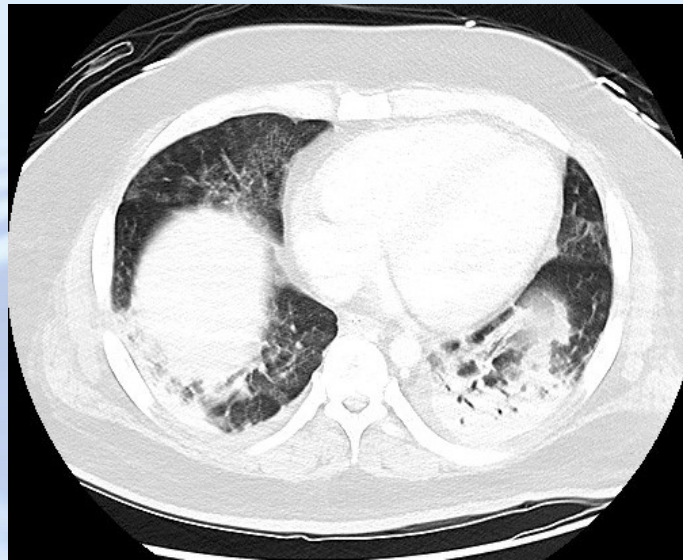
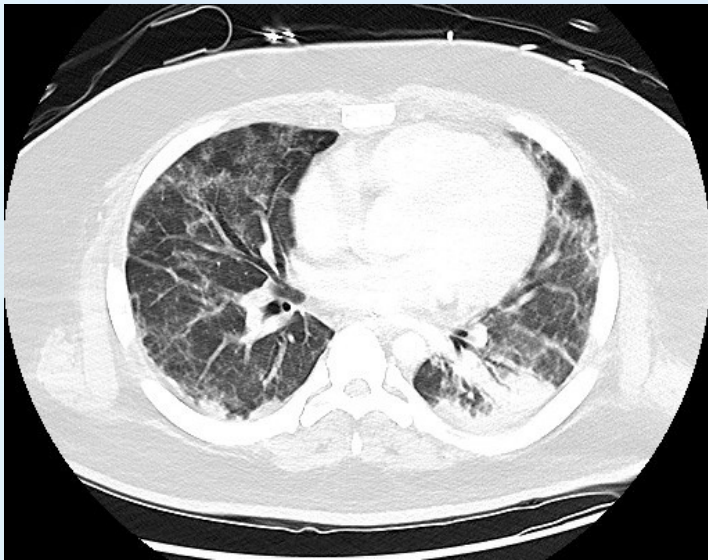
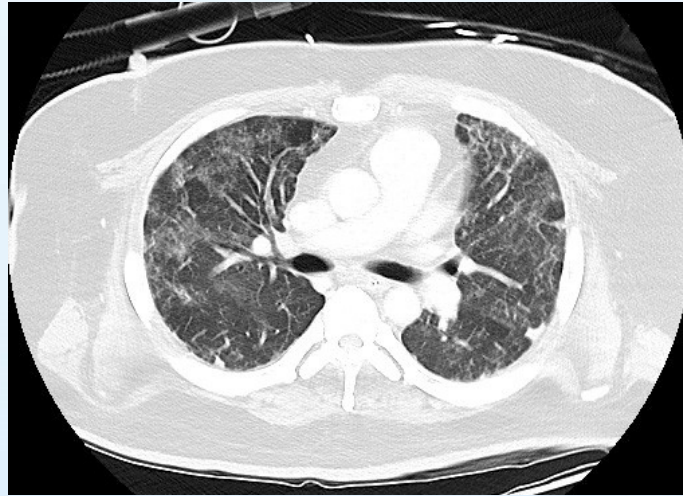
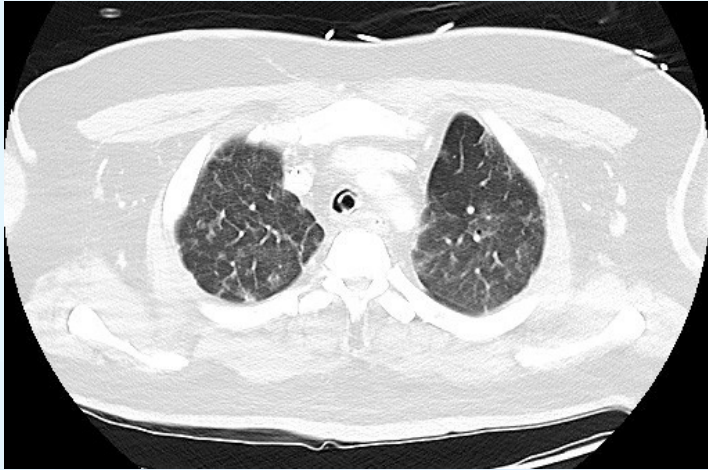


# Case 1

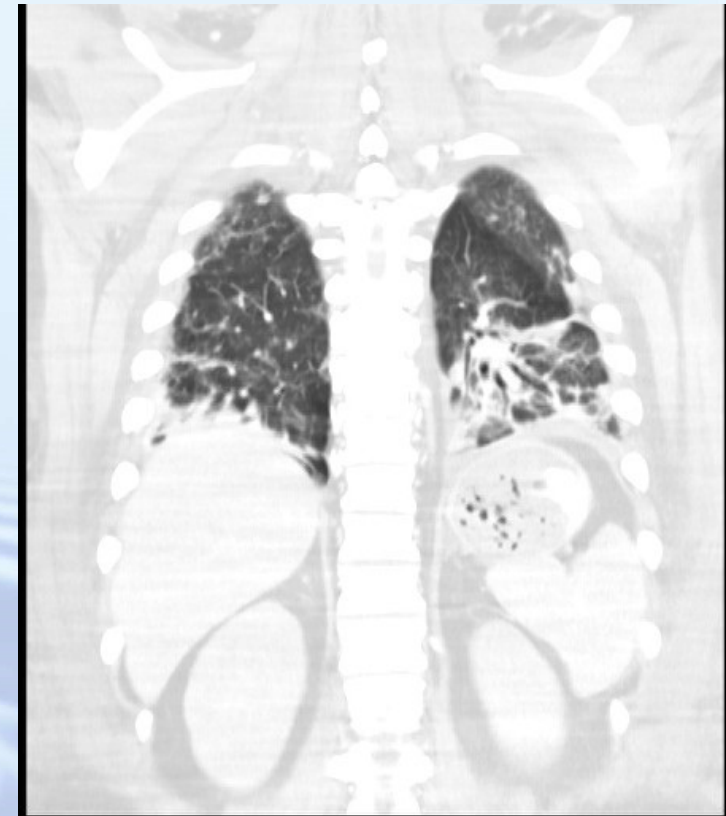
- 35歲，男性，屏東人，挖土機司機
- 176 cm，151 kg，BMI 48.7
- 阻塞性睡眠呼吸中止症
- 1/28: 開始出現呼吸困難、發燒、頭痛、肌肉酸痛、咳嗽並伴有粉紅色泡沫痰
- 1/29: 前往醫院就診，初步診斷為肺炎和急性肺水腫並住院治療
- 2/2: 發燒持續三天，呼吸困難加重，插管後轉送至花蓮慈濟醫院
- 2/2: 診斷: A 型流感引發 ARDS、入住 ICU、V-V ECMO
- EraFlu + Rapiacta + Xofluza

## 2/2 CXR post V-V





## 2/26 Chest CT

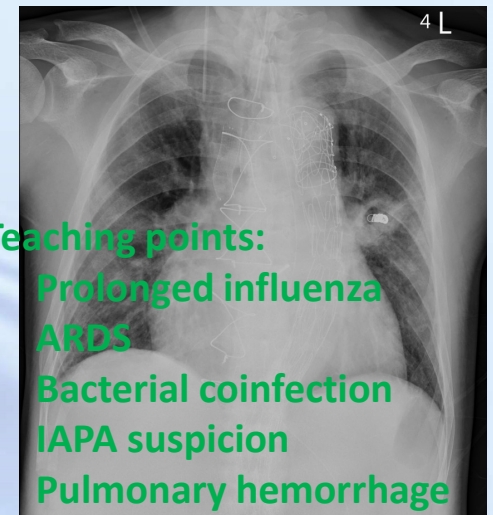






## Case 2

- 37歲，男性，原住民
- ESRD QW135 HD, AR s/p repair
- Type A aortic dissection s/p TEVAR
- 咳嗽、發燒、呼吸困難約兩周
- 4/28 就醫，A 型流感引發 ARDS，插管後 ICU，Eraflu
- Prone Position (+)
- Sp/c: Pseudomonas aeruginosa + Stenotrophomonas maltophilia
- Serum: Aspergillosis .Ag Positive, Index 1.236
- 5/20 Pulmonary hemorrhage: IHCA, s/p V-V ECMO
- 5/27 CTA+ TAE: Rasmussen aneurysm
- 5/31: Remove V-V ECMO, 6/10 transfer to RCC, 6/20: Tracheostomy
- 7/8: Transfer to general ward, 8/8: MBD

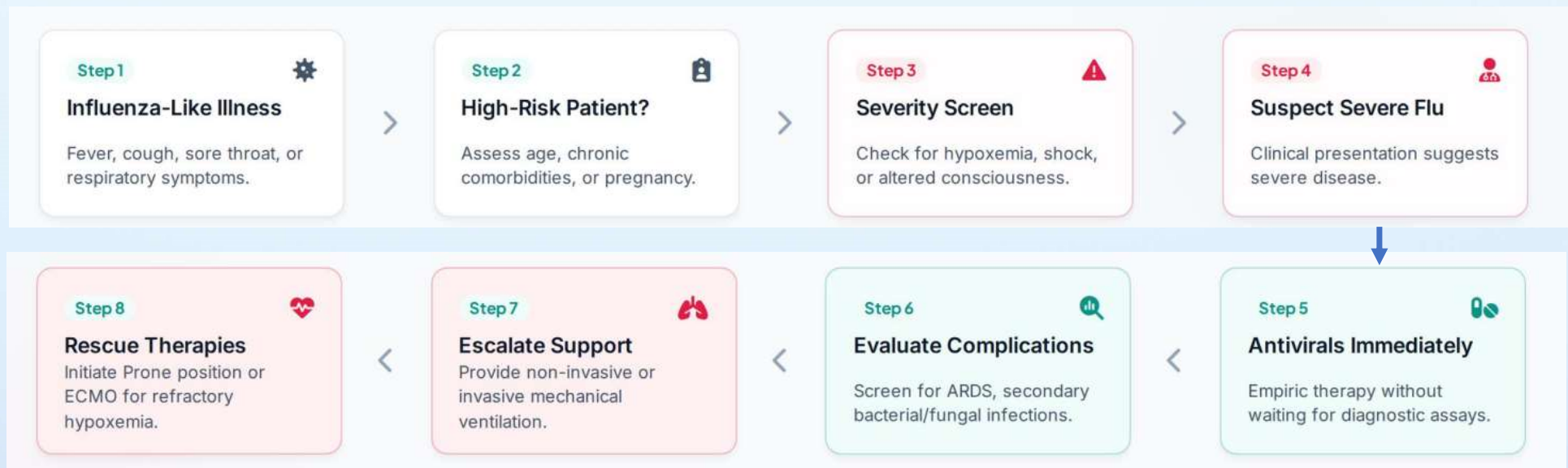


### Teaching points:

- Prolonged influenza
- ARDS
- Bacterial coinfection
- IAPA suspicion
- Pulmonary hemorrhage
- Rasmussen aneurysm



# Severe Influenza Clinical Algorithm



## High-Risk Patient Factors

- ✓ **Extremes of Age:** Patients aged <2 years or ≥65 years.
- ✓ **Chronic Comorbidities:** Cardiac, pulmonary (including asthma), renal, hepatic, or metabolic disorders.
- ✓ **Immunosuppression:** Caused by medication, oncology therapies, or underlying disease.
- ✓ **Pregnancy status:** Pregnant or postpartum up to two weeks.

## Critical Red Flags

- ❗ **Severe Hypoxemia:** SpO<sub>2</sub> <92% on ambient air or progressive respiratory failure.
- ❗ **Clinical Shock:** Refractory hypotension, prolonged capillary refill, or signs of hypoperfusion.
- ❗ **Altered Consciousness:** Acute confusion, lethargy, or severe neurological changes.
- ❗ **Rapid Progression:** Severe dyspnea within 48 hours of symptoms onset.



# Take-Home Messages

1. 流感可迅速進展為危及生命的急性呼吸窘迫症候群 ( ARDS ) 和休克
2. 快速流感檢測陰性並不能排除重症流感
3. 早期抗病毒治療仍然至關重要，即使流感臨床症狀超過48小時
4. ICU患者可能有腸道抗病毒藥物吸收障礙
5. 持續的病毒複製應引起對病毒抗藥性的擔憂
6. 繼發性細菌性肺炎很常見，並顯著增加死亡率
7. 對於病情持續惡化的重症流感相關ARDS患者，應考慮侵襲性肺麴菌病
8. 不建議常規使用糖皮質激素治療流感
9. 流感相關ARDS的治療，遵循肺部保護性通氣原則
10. 及時採取俯臥通氣和 V-V ECMO治療，可能提高難治性ARDS患者的存活率

