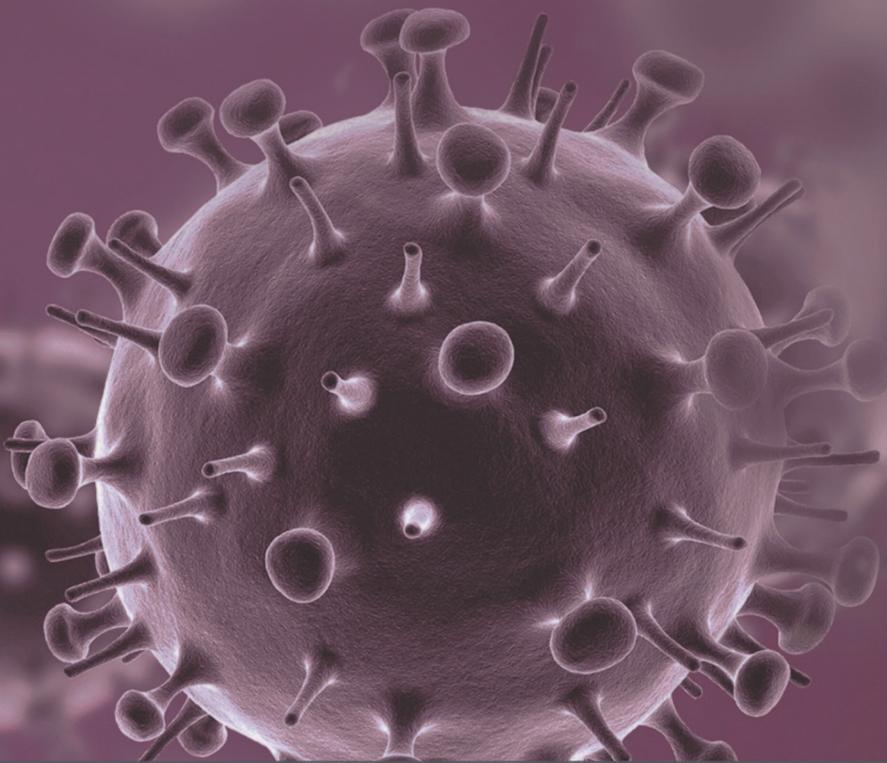


중증 인플루엔자 치료 지침

Severe influenza treatment guideline



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

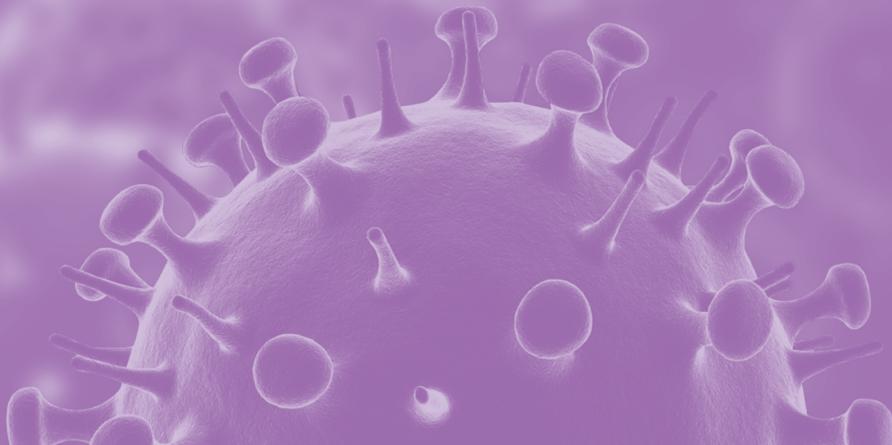


병원기반인플루엔자임상네트워크
Hospital-based Influenza Morbidity & Mortality Surveillance

중증인플루엔자 가이드라인

- 위원장 **위성현** (가톨릭대학교 의과대학 내과학교실)
간사 **최원석** (고려대학교 의과대학 내과학교실 감염내과)
위원 **김영근** (연세대학교 원주의과대학 의과대학 내과학교실)
김우주 (고려대학교 의과대학 내과학교실 감염내과)
백지현 (인하대학교 의과대학 내과학교실)
서유빈 (한림대학교 의과대학 내과학교실)
송준영 (고려대학교 의과대학 내과학교실 감염내과)
이재갑 (한림대학교 의과대학 내과학교실)
이진수 (인하대학교 의과대학 내과학교실)
이희영 (분당서울대학교병원 예방관리센터)
정혜원 (충북대학교 의과대학 내과학교실)
정희진 (고려대학교 의과대학 내과학교실 감염내과)
추은주 (순천향대학교 의과대학 내과학교실)

신증인플루엔자 범 부처 사업단



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

Corresponding author Seong-Heon Wie, M.D., Ph.D.
93, Jungbu-Daero (Ji-dong), Paldal-gu, Suwon, Gyeonggi-do, 442-723, Korea
Tel +82-31-249-8169 **Fax** +82-31-253-8898 **E-mail** wiesh@chol.com

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

CONTENTS

-
- 03** **서론**
배경 및 목적
범위 및 대상
-
- 05** **개발방법**
1. 지침개발위원회의 구성
2. 기존 지침을 기반으로 한 핵심 질문 도출
3. 개발방법 결정
4. 근거 검색
5. 권고사항의 권고수준 결정
6. 외부검토 및 승인
-
- 09** **항바이러스제**
핵심질문 1-3
-
- 14** **항생제**
Antibiotics
핵심질문 4-5
-
- 16** **체외막산소공급**
Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO
핵심질문 6
-
- 18** **스테로이드**
핵심질문 7
-
- 21** **정맥 내 면역글로불린**
Intravenous immunoglobulin, IVIG
핵심질문 8
-
- 23** **혈장교환술**
Plasmapheresis
핵심질문 9
-
- 24** **스타틴**
Statin
핵심질문 10
-
- 26** **맺음말**
1. 제한점
2. 개정계획
3. 이해관계
-



서론

01 배경 및 목적

인플루엔자는 무증상부터 사망에 이르기까지 다양한 임상경과를 보이는 감염성 호흡기 바이러스 질환이다. 이 중 중증 인플루엔자는 호흡곤란이나 의식저하와 같은 중증의 증상 및 징후를 보이거나 폐렴이나 뇌증, 신부전과 같은 중증 합병증을 동반한 경우로 정의할 수 있다. 노인, 만성질환자, 임신부, 5세 미만의 소아 등이 중증 인플루엔자 발생 위험이 높은 고위험군으로 분류된다. 경한 인플루엔자의 경우에도 학교를 결석하거나 직장을 결근하고 병원을 방문하는 등의 사회경제적인 부담을 유발하지만, 중증 인플루엔자는 많은 의료비용을 유발하고 사망에 이르게 하는 등 직접적인 피해를 일으킨다는 점에서 특히 중요하다.

중증 인플루엔자의 치료를 위해서는 항바이러스제 이외에도 환자의 상태, 동반된 합병증의 종류 등에 따라 고려해야 할 사항이 많다. 이에 신중인플루엔자 범 부처 사업단에서는 2013년 중증 인플루엔자 치료 지침을 처음으로 개발하여 발표하였다. 2013년 중증 인플루엔자 치료지침에는 항바이러스제 고용량, 장기간 투여 및 병합 투여 권고 여부, 항생제 투여, 체외막 산소공급(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)의 적용, 스테로이드사용, 정맥내 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG) 투여, 혈장교환술(plasmapheresis) 적용, 스타틴(statin) 투여 등에 대한 내용이 포함되어 있었으며, 각각의 주제에 대해 핵심질문을 선정하고 체계적 문헌 고찰을 통해 도출된 권고안이 실려 있다. 처음 지침 개발 당시 구성된 지침개발위원회는 매 3년마다 정기적으로 최신의 연구 결과를 검토하여 필요에 따라 개정안을 제시하기로 결정하였다. 이에 위원회는 2013년 개발된 중증 인플루엔자 지침을 바탕으로 하되, 이후 발표된 최신 연구 결과를 검토하고 추가하여 2016년 중증 인플루엔자 치료지침 개정안을 개발하였다.



02 범위 및 대상

본 지침의 대상은 성인이며, 대상질환은 중증 계절인플루엔자이다. 본 지침에서 중증 인플루엔자는 일반적인 influenza-related severe acute respiratory infection (SARI)의 정의를 준용하되, 세계보건기구의 2010년 지침을 인용하여 다음과 같이 정의하였다[1].

중증 인플루엔자의 정의

인플루엔자 유사질환(influenza-like illness, ILI)의 정의*에 부합하면서 다음 중 한 가지 이상의 소견이 동반된 경우

- 호흡곤란, 빈호흡 또는 저산소혈증
- 영상 검사에서 하부호흡기 감염
- 뇌증 또는 뇌염과 같은 중추신경계 합병증
- 중증 탈수
- 급성 신부전
- 패혈증성 쇼크
- 만성 기저질환(천식, 만성폐쇄성 폐질환, 만성 간질환, 만성 신질환, 당뇨병, 심부전과 같은 심혈관계 질환)의 급성 악화
- 이외 인플루엔자와 연관된 임상적 소견으로 인해 중환자실 입원이 필요한 경우

* 인플루엔자 유사질환의 정의: 갑작스러운 발열과 더불어 기침 또는 인후통을 보이는 경우

지침의 사용자는 중증 인플루엔자 환자를 진료하는 모든 일반의 및 전문의이다. 본 지침은 항바이러스제 이외에도 항생제, ECMO, 스테로이드, IVIG, 혈장교환술, 스타틴 등에 대한 내용을 포함하고 있다. 향후 새로운 연구결과가 보고되면 이에 따라 지침의 권고사항이 변경될 수 있다.



개발 방법

01 지침개발위원회의 구성

다학제적 협의를 통한 지침 개발을 위해 감염내과전문의, 예방의학자를 포함하여 총 7인의 개발위원회를 구성하였다.

02 지침 개정을 위한 검토와 핵심 질문 도출

2013년 첫 지침 개발 당시, 진료지침의 핵심질문을 정의하기 위해 기존의 국내외 임상진료지침을 검토하는 작업을 선행하였다. 검토 대상으로 선정된 국내외 임상진료지침은 2009년부터 2013년에 발간된 것으로 언어는 영어와 한글을 포함하였다. 지침은 중앙 또는 지방정부차원이나 학회에서 개발된 것으로 한정하였으며, 네 가지 데이터베이스에서 검색하였다. 데이터베이스와 검색어는 Table 1과 같다. 검색된 진료지침을 개발위원회 2인이 검토하여, 본 지침의 범위에 합당한 진료지침 23개를 선택하였다. 이번 지침의 개정을 위해서는 2013년 이후 출판된 진료지침을 동일한 기준으로 선정하여 조사하였다. 조사 결과 추가된 지침이 없어 본 지침에 이용된 지침은 이전 지침과 동일한 23개이며 Appendix A에 목록을 제시하였다. 이에 따라 핵심질문은 추가되지 않았다.

Table 1. Database and search terms for the clinical guideline

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



03 개발방법 결정

총 10개의 핵심질문을 검토하여 기존 지침에서 다루지 않았거나 추가적인 근거 검색이 필요한 경우는 이전 지침 이후에 출판된 근거에 대하여 체계적 문헌고찰을 진행하기로 결정하였다. 그 이외의 경우는 기존 지침에서 제시한 근거와 권고수준을 종합하여 검토하였으며, 필요한 경우 국내 근거와 최근 문헌을 추가하였다.

04 근거 검색

기존 진료지침에서의 근거

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



추가 근거 검색

핵심질문을 선정하였고 근거 검색이 필요한 8가지 핵심질문에 대해 추가로 검색을 시행하였다(Appendix B). 2013년 첫 지침 개발 당시 1970년 1월부터 2013년 5월까지의 기간 동안 영어, 한글로 출판된 논문으로 증례보고를 제외한 임상연구를 포함하였다. 두 가지 데이터베이스 OVID Medline, Cochrane controlled trial registers를 이용하였으며, 핵심질문 별로 개발그룹 2인에 의해 최종적으로 문헌이 선택되었다. 지침의 개정을 위해 2013년 1월부터 2016년 6월까지의 기간 동안 출판된 논문을 동일한 기준으로 검색하여 중복을 제외하고 근거로 추가하였다. 핵심질문 별 선택된 문헌현황은 Table 2와 같다.

Table 2. Number of the selected references for each key question

Key question	Number of reference	Study Design		
		RCT	Observational Study	Etc.
IVIg	16	5	6	5
ECMO	19	0	19	0
Statin	6	0	6	0
Steroid	57	0	51	6
High dose regimen	6	1	3	2
Combination regimen	8	0	8	0
Plasmapheresis	4	0	4	0

RCT, randomized controlled trial; IVIG, intravenous immunoglobulin; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation



05 권고사항의 권고수준 결정

선택된 임상연구의 설계방법을 검토하여 근거수준을 결정하였고 일반화 할 수 있는 가능성이 있는지 또한 실제 임상현장에서 일관성 있게 적용할 수 있는지를 고려하여 권고안의 등급을 결정하였다. 국내 근거가 부족한 경우는 지침 개발위원회 전체의 합의를 통해 등급을 결정하는 방식을 택하였다.

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

Table 3. Recommendation of strength and evidence for recommendation

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

각 권고사항 문장을 전문가 패널회의를 통해 결정하였다. 9인의 전문가가 참여하였고 각 권고사항의 적절성에 대해 1-9점 척도(1=가장부적절-9=가장 적절)로 평가하게 하였다. 패널회의는 대면회의방식으로 진행되었으며, 1차 평가 후 결과와 문제점을 검토한 후 권고사항을 수정하여 다시 2차 평가를 시행하였다.

06 외부검토 및 승인

5인의 전문가에게 검토를 받았고, 검토 사항을 지침에 반영하였다. 이해당사자의 의견수렴을 위해 대한감염학회와 대한화학요법학회의 승인을 받았다.



항바이러스제 Antiviral agents

핵심질문 1.

중증 인플루엔자 환자에게 항바이러스제 투여 용량은 어떻게 해야 하는가?

- Oseltamivir의 경우 상용량으로 투여한다(BI).
- Peramivir 또는 zanamivir 고용량 요법은 권고할 만한 근거가 부족하다.

합병증이 동반되지 않은 경증 인플루엔자 감염 환자를 대상으로 고용량과 상용량의 항바이러스제 치료 효과를 비교하는 연구가 일부 시행되었지만, 연구마다 임상 및 바이러스적으로 다른 결과를 보였다^[2-5].

중증 인플루엔자 환자에서 고용량 항바이러스제 치료에 대한 자료는 불충분하지만, A/H5N1 조류 인플루엔자 감염에 대해서는 경구 흡수율 감소와 고용량 투여에 대한 안전성 자료를 근거로 고용량 oseltamivir(150mg 하루 2회) 치료가 권고되어 왔다. 그러나, 2009년 대유행 인플루엔자 A/H1N1pdm09유행 중 중증 환자를 대상으로 시행된 중국의 대규모 전향적 코호트 연구(폐렴이 동반된 환자 3,066명)에서 고용량 oseltamivir(>3.8 mg/kg/d) 투여군의 생존율이 상용량 투여군에 비해 높지 않았다^[6]. 동남아시아 지역에서 수행한 다기관 이중맹검 무작위 배정 연구에서도 중증 인플루엔자 입원환자에 대한 oseltamivir 고용량(150mg 하루 2회) 치료는 상용량(75mg 하루 2회) 치료와 비교해 치료적 이점을 보이지 않았는데, 치료 5일째 바이러스 억제효과와 임상적인 치료결과(기계환기가 필요한 기간, 중환자실 입원기간, 사망률 등)에서 차이가 없었다^[7]. 또한, 미국의 후향적 코호트연구에서도 중환자실에 입원한 57명의 환자를 대상으로 고용량과 상용량 oseltamivir 치료를 비교했으며, 기계환기기간, 산소포화도, 중환자실 입원기간 등에 유의한 차이가 없었다^[8]. 홍콩의 18세 이상 성인 인플루엔자 입원



환자를 대상으로 고용량과 상용량 oseltamivir의 치료효과를 비교한 연구에서도 바이러스억제와 임상적 치료반응에 차이가 없었으며, 상용량(75 mg 하루 2회)을 투여한 경우에도 90% 바이러스억제농도(90% inhibitory concentration)보다 8-18배 높은 혈중농도를 보여주었다^[9]. 따라서, 이러한 연구 결과들을 바탕으로, 중증 인플루엔자 감염 환자에서도 상용량 oseltamivir 치료를 권장한다(BI). 연령, 체중 및 기저질환에 따른 oseltamivir 투여 용량은 기존의 계절인플루엔자 항바이러스제 사용지침을 따른다^[10].

고용량 항바이러스제 치료에 대한 국내 자료는 매우 부족한 실정이다. 김 등은 이식편대 숙주병을 가진 중증 인플루엔자 소아환자에서 표준용량의 두 배인 고용량의 oseltamivir를 투여하여 임상적 호전을 보였다고 보고하였다^[11]. 강 등은 2009년 인플루엔자 대유행 바이러스에 감염된 중증 성인환자를 대상으로 고용량 oseltamivir의 치료 반응을 평가하였고 폐렴이 동반된 8명의 중증환자 중 6명이 생존하였으며, 6명 중 5명은 치료 5일째 바이러스가 검출되지 않았다고 보고하였다^[12].

중증 인플루엔자 감염 환자에 대한 oseltamivir 고용량 요법 권고의 근거가 되는 몇 개의 중요한 연구결과가 발표되었고 일부 임상가나 전문가는 중증 환자의 경우 고용량 항바이러스제 사용이 도움이 될 수도 있다는 견해를 제시하고 있으므로 앞으로 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한, 주사용 항바이러스제인 peramivir와 흡입제 zanamivir의 고용량 요법은 아직까지 권고 여부를 판단할 만한 자료가 부족하다.



핵심질문 2.

중증 인플루엔자 환자에게 항바이러스제 투여기간을 연장해야 하는가?

- 중증 상태가 지속되는 경우 항바이러스제 투여 기간을 권고된 기간 (oseltamivir의 경우 5일)이상으로 연장한다(BIII).

중증 인플루엔자 환자에게 항바이러스제를 장기간 투여했을 때 임상경과를 더 호전시킬 수 있는지에 대한 명확한 연구 결과는 아직 보고되지 않았다. 그러나 여러 지침에서 전문가들의 의견을 바탕으로 중증 인플루엔자 환자에서 장기간의 항바이러스제 투여가 도움이 될 수 있다는 권고를 제시하고 있다. 2009년 인플루엔자 A(H1N1) 유행 당시 세계보건기구의 인플루엔자 항바이러스제 투여 지침에서는 5일간의 항바이러스제 사용에도 임상 경과가 중증으로 진행되는 경우에는 충분한 임상적 호전을 보일 때까지 항바이러스제 투여를 중단하지 말도록 권고한 바 있으며^[1], 미국 질병통제센터의 인플루엔자 항바이러스제 지침에서도 5일 간의 항바이러스제 사용에도 중증 상태가 지속되는 경우 장기간의 항바이러스제 사용을 고려할 수 있다고 기술하고 있다^[13]. 일부 중증 인플루엔자 환자의 경우 호흡기 검체에서 인플루엔자 바이러스의 분리가 5일 이상 지속된다는 연구 결과가 있다^[14]. 따라서 일반적으로 권고되는 기간 동안 항바이러스제를 투여하여도 중증 상태가 지속되는 경우 항바이러스제 투여 기간을 연장할 것을 권고한다(BIII). 일반적인 항바이러스제 투여 기간은 기존의 계절인플루엔자 항바이러스제 사용지침을 따른다^[10]. 단, 일반적으로 권고되는 기간 동안 항바이러스제를 투여하여도 중증 상태가 지속되는 경우에는 항바이러스제 내성 여부에 대한 모니터링이 필요하다.



핵심질문 3.

중증 인플루엔자 환자에게 항바이러스제를 병합하여 투여해야 하는가?

- 중증 인플루엔자 환자에게 일률적인 항바이러스제 병합치료는 권장되지 않는다(BII).

항바이러스제의 병합사용에 대한 자료는 매우 제한적이다. 2008-2009절기에 합병증이 동반되지 않은 경증 계절인플루엔자 감염자에 대해 oseltamivir 단독치료, zanamivir 단독치료, oseltamivir와 zanamivir 병합치료의 효과를 비교한 전향적 연구에서 oseltamivir와 zanamivir 병합치료가 oseltamivir 단독치료에 비해 오히려 치료효과가 떨어지는 결과를 보였고 zanamivir 단독치료와는 유의한 차이를 보이지 않았다^[15,16].

중증 환자에서 항바이러스제의 병합사용에 대한 자료가 불충분하지만, oseltamivir, amantadine의 병합용법이 상승작용이 있어 중증 환자에서 도움이 될 수 있다는 연구 결과가 보고된 바 있다^[17]. 또한 각각 작용부위가 다른 oseltamivir, amantadine, ribavirin의 3제 요법을 하였을 때 계절인플루엔자 바이러스에 대해서 시험관내 항바이러스 효과의 상승 작용이 있을 뿐 아니라, 한가지 약제에 내성을 보이는 계절인플루엔자 바이러스에서도 상승 작용이 있음을 보고하였다^[18]. 면역저하자를 대상으로 한 소규모 코호트연구에서, oseltamivir, amantadine, ribavirin의 3제를 병합하여 **투여받은** 환자들은 내성에 연관된 대치가 나타나지 않았고, 10일간 투여 시 별다른 부작용이 없었으며 각각의 약물농도가 단독요법시와 유사한 혈중농도에 도달하였다^[19]. 그러나, 2009년 대유행 인플루엔자 A/H1N1pdm09 유행 당시 중환자실에 입원한 중증 인플루엔자 환자에 대해 oseltamivir 단독치료와 oseltamivir, amantadine, ribavirin 병합치료의 치료결과를 비교한 후향적 연구에서는 병합치료를 한 경우 14일 사망률 및 90일 사망률이 더 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 결과는 아니었다^[20]. 중환자실에 입원한 2009년 인플루엔자 A(H1N1) 감염 환자를 대상으로 한 다른 연구에서도 병합사용



이 단독요법에 비해 생존율을 향상시키지 않았다^[21,22]. 중증 인플루엔자 환자에 대한 항바이러스제 병합 사용의 효과를 평가한 임상연구 결과는 매우 제한적이나, 현재까지의 연구 결과로는 중증 인플루엔자 환자에게 항바이러스제를 병합하여 투여하는 것이 더 효과적이라고 결론을 내릴 수 없으므로, 중증 인플루엔자 감염 환자에게 항바이러스제 병합치료를 일률적으로 적용하는 것은 권장하지 않는다(BII).

그러나 현재 사용이 가능한 항바이러스제의 여러 조합에 대해 충분한 평가가 이루어진 것은 아니며, 항바이러스제 병합 사용이 도움이 될 수 있다는 이론적 가능성은 여전히 있다. 또한 동물시험에서는 항바이러스제 병합사용이 효과적이라는 보고가 다수 존재한다. 따라서 향후 추가적인 연구를 통해 중증 인플루엔자 환자에 대한 항바이러스제 병합사용 권고안의 보완이 필요하다. 또한 제한적이기는 하나 이러한 병합요법의 약제 부작용이 단일요법과 비교하여 상대적으로 많이 보고되지 않았다는 점을 고려할 때, 항바이러스제를 사용하면서 내성이 의심되거나 기존의 치료에 잘 반응하지 않는 중증 인플루엔자 환자에게 제한적으로 항바이러스제를 병합하여 투여하는 것은 고려해 볼 수 있다.



항생제 Antibiotics

핵심질문 4. 중증 인플루엔자 환자에게 항생제를 투여해야 하는가?

- 인플루엔자 환자에서 급성 화농성 중이염이나 부비동염, 폐렴이 발생한 경우 항생제를 투여한다(BI).
- 폐렴이 동반된 중증 인플루엔자 환자는 초기부터 항바이러스제와 함께 항생제를 투여한다(BI).

핵심질문 5. 중증 인플루엔자 환자에게 항생제를 투여하는 경우 어떤 종류의 항생제를 투여해야 하는가?

- *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* 등에 항균력을 보이는 ampicillin/sulbactam이나 amoxicillin/clavulanate, 3세대 cephalosporin, 호흡기계 quinolones 등의 항생제를 1차 약제로 투여한다(BII).

일반적으로 대부분의 인플루엔자 환자는 항생제 사용을 필요로 하지 않는다. 급성 인후통 환자에서 항생제 처방은 증상을 약간 경감시켜 주고 급성 중이염 등 화농성 합병증을 줄여 준다는 연구가 있었으나, 이러한 효과는 이후 도말 검사에서 *Streptococcus*균종이 확인된 환자군에서만 더욱 뚜렷하였고^[23], 상기도 감염에서 항생제를 처방한 군에서 부작용이 더 많았으며^[24], 즉시 항생제를 투여한 경우와 이차 세균감염이 확인된 후 항생제를 처방한 군에서 증상의 소실까지 걸린 시간에 의미있는 차이가 없었다^[25]. 그러나 인플루엔자 환자에서 급성 화농성 중이염이나 부비동염, 폐렴이 발생한 경우에는 세균성 감염이 이차적으로



발생하였거나 동반된 상태이므로 항생제 사용이 권고된다(BII).

이 중 폐렴은 인플루엔자의 가장 흔하고 위중한 합병증이다. 인플루엔자 환자에서 폐렴이 합병된 경우에 이것이 인플루엔자 바이러스에 의한 것인지, 이차 세균성 폐렴인지 구별하기가 쉽지 않다. 그러나 일단 폐렴이 합병되었다면, 이 중 많은 경우에서 이차 세균 감염이 확인되는 것을 볼 수 있다. 폐렴이 합병된 중증 인플루엔자 환자의 원인균에 대한 연구는 주로 2009년 대유행 인플루엔자 시기에 많이 있었는데, 미국에서 2009년 소아 사망환자 36명에 대해 시행한 연구를 보면 이 중 10명(43%)에서 미생물학적 혹은 병리학적으로 이차 세균 감염이 있었던 것으로 확인되었고^[26], 이후에 시행된 다른 연구에서도 사망한 소아 환자 53명 중 17명(32%)에서 미생물학적으로 이차 세균 감염이 확인되었다^[27]. 따라서 폐렴이 동반된 인플루엔자 환자는 초기부터 항바이러스제와 함께 항생제를 투여한다(BII).

인플루엔자로 인한 폐렴 환자에서 빈번하게 분리된 균으로는 *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* 등이 있다^[27]. 따라서 인플루엔자 환자에서 폐렴이 합병된 경우는, 이 균들에 대하여 항균력이 있는 항생제를 조기에 사용하는 것이 권장된다. 따라서 인플루엔자로 인한 폐렴에 대한 경험적 항생제는 국내 지역사회획득 폐렴의 치료지침 권고안에 따라 ampicillin/sulbactam이나 amoxicillin/clavulanate, 3세대 cephalosporin, 호흡기계 quinolones 등의 항생제를 1차 약제로 사용하며^[28], 비정형균인 *Mycoplasma*나 *Legionella* 등의 합병 가능성은 낮은 것으로 보이므로 일반적인 지역사회 획득 폐렴에서 사용되는 macrolide 계열 항생제를 투여할 필요성은 낮은 것으로 판단된다. 급성 화농성 중이염이나 부비동염의 경우 amoxicillin이나 amoxicillin/clavulanate와 같은 항생제를 1차 약제로 사용한다^[29]. 배양검사 결과 이차 세균 감염을 유발한 원인 균주가 1차 약제에 내성을 보이거나 환자의 임상 경과가 호전을 보이지 않는 경우에는 감수성 검사 결과 및 각 감염증의 진료 지침에 따라 항생제를 변경해야 한다. 만약 중증 인플루엔자 환자가 입원 기간이 길어져 병원 획득성 폐렴이 발생한 것으로 판단된 경우에는, 환자의 호흡기 검체의 배양 검사 결과 및 각 기관의 호흡기계 병원균의 항생제 내성 양상에 따라 적절한 항생제로 치료할 것을 권장한다.



체외막산소공급 Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO

핵심질문 6.

중증 인플루엔자에게ECMO를 적용해야 하는가?

- 통상적인 치료에 반응하지 않는 저산소증이 지속되는 인플루엔자 환자에서 ECMO를 적용한다(BIII).

중증 인플루엔자 환자에게 ECMO는 인플루엔자 감염으로 인한 호흡부전 환자에서 통상적인 치료에 반응하지 않을 때 고려해야 하는 구조치료(rescue therapy)의 일종이다[30-32]. 인플루엔자 감염에 의한 호흡부전 환자에서 ECMO의 효과를 알아보기 위한 무작위 대조군 연구는 윤리적인 문제를 포함한 여러 가지 어려움으로 수행하기 어려워 국내외에서 ECMO의 효과에 대한 연구가 없고 증례 분석이 대부분이며 이 또한 대유행 인플루엔자(A/H1N1pdm09)에 대한 것이다. ECMO를 적용한 중증인플루엔자의 사망률은 보고자에 따라 8%-75%로 다르지만 평균 32%로 비교적 좋은 효과를 나타내고 있다^[33-50]. 인플루엔자에 의한 급성호흡부전으로 ECMO를 시행한 103명 중 propensity score를 이용하여 대조군을 찾을 수 있었던 52명과 ECMO를 시행하지 않은 대조군과 비교하였을 때 사망률의 차이는 없었다(odds ratio, 1.48; 95% confidence interval, 0.68-3.23;p=0.32). 그러나 103명 중 대조군을 찾을 수 있었던 52명의 환자군에 비하여 propensity score를 이용하여 대조군을 찾을 수 없었던 나머지 51명의 환자군에서 호흡부전의 정도는 더 심하였으나 사망률은 낮게 나타났다(22% vs. 50%, P<0.01)^[51]. 그러므로 급성호흡부전이 동반된 중증인플루엔자에서 ECMO는 고려할 수 있는 치료 방법이다. 인플루엔자로 인한 급성호흡부전 환자에서 ECMO를 시행하여야 할 적응증 및 금기는 table 4와 같다^[52].



Table 4. Indication and contraindication of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for the influenza patients with acute respiratory distress syndrome^a

Indication of ECMO

- (1) Use of VV ECMO should be considered if the PaO₂/FiO₂ ratio is below 50 mmHg when FiO₂ = 1 for at least three hours, despite a protective ventilation strategy (involving use of prone positioning).
- (2) Use of VV ECMO should be discussed if the PaO₂/FiO₂ ratio is below 80 mmHg when FiO₂ = 1 for more than six hours, despite a protective ventilation strategy (involving use of prone positioning).
- (3) Use of VV ECMO should be discussed if, associated with a protective ventilation strategy (involving use of prone positioning), there is respiratory acidosis with a pH < 7.20 for over six hours.
- (4) There is no indication for VA ECMO in ARDS when respiratory failure is isolated. VA ECMO can be considered if there is concurrent cardiogenic shock.
- (5) When acute cor pulmonale prompts use of ECMO, it is not a mandatory indication for VA ECMO.

Contraindication of ECMO

- (1) The impossibility of using anticoagulation treatment is a classic contraindication to ECMO.
- (2) The risk–benefit ratio of ECMO in ARDS should be considered unfavorable in cases of
 - hemorrhagic or potentially hemorrhagic intracranial lesions
 - coma following cardiac arrest
 - ARDS in which mechanical ventilation exceeds seven days
 - severe immunosuppression
 - multi–organ failure syndrome (SOFA>15)

ECMO; extracorporeal membrane oxygenation, VV; venovenous, VA; venoarterial, ARDS; acute respiratory distress syndrome, SOFA; Sequential Organ Failure Assessment score

^aThis was modified from therecommendation of [52].



스테로이드 Steroid

핵심질문 7.

중증 인플루엔자 환자에게 스테로이드를 투여해야 하는가?

- 중증 인플루엔자 환자의 치료를 위해 일반적으로 스테로이드를 전신적으로 투여하지 않는다(BII).
- 예외적으로, 스테로이드의 효과가 입증된 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 부신피질 기능 부전 등의 치료를 위해서는 스테로이드를 투여할 수 있다(BIII).

2009년 대유행 인플루엔자의 유행시기에 급성호흡곤란 증후군 등 중증 환자의 절반 이상에서 1차 치료 혹은 구제치료로 경험적 스테로이드의 사용을 보고하였다^[53]. 그러나 중증 인플루엔자 환자에서 스테로이드 투여의 효과에 대한 연구는 충분하지 않아 투여 근거가 아직 명확하게 확인되지 않은 상태이며 논란의 여지가 많다.

Quispe-Laime 등은 스테로이드가 중증 인플루엔자 환자의 폐 손상을 유의하게 호전시켰다고 보고하였다^[54]. 그러나 이 결과는 연구 설계에 한계점이 있고 분석된 환자 수가 적다는 제한점이 있었다. 길 등은 중증 소아 인플루엔자 환자 중 스테로이드를 투여한 군에서 유의하게 발열 기간, 산소 치료 기간이 짧았고 퇴원시 폐렴이 완치된 환자 수도 유의하게 많았다고 보고하였다^[55]. 또한 손 등도 인플루엔자 폐렴이 악화되는 37명의 소아에게 48시간 이내에 스테로이드를 투여하여 모두 후유증 없이 회복하였음을 보고하였다^[56]. 그러나 이 두 연구도 역시 등록된 환자의 수가 적고 소아에 국한된 연구로 신중한 분석과 평가가 필요하다. 이외에도 인플루엔자 뇌병증이나 폐렴 등 합병증이 있는 중증 인플루엔자 환자에서 스테로이드를 투여한 후 임상적 호전을 보인 증례들이 보고되어 있다^[57-70].



그러나 2009년 대유행 인플루엔자 A/H1N1pdm09 감염 환자들에 대한 스테로이드의 부정적인 효과를 보고한 연구 결과들도 있다. 유럽중환자의학회에서 수행한 다기관 관찰 연구에서는, 스테로이드가 환자의 임상 경과를 호전시키지 않았고 오히려 원내 폐렴의 위험을 증가시킬 수 있다고 보고하였다^[71]. Mady 등은 2009년 인플루엔자 대유행 당시 중환자실에 입원한 환자를 대상으로 수행한 연구에서, 스테로이드 사용군이 비사용군에 비해 사망률이 3배 높았다고 보고하였지만 후향적 연구라는 한계점이 있다^[72]. Linko 등은 2009년 인플루엔자 대유행 시기에 중환자실에 입원한 인플루엔자 확진 환자에서 스테로이드를 투여한 환자군과 투여하지 않은 환자군의 사망률을 전향적으로 관찰하였고 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 확인되지는 않았다^[73]. Han 등은 인플루엔자 증상이 발생하고 72시간 이내에 스테로이드를 투여한 조기 투여군과 그 이후에 투여한 지연 투여군 및 미투여군의 예후를 비교하였고 조기 투여군에서 중증 질환으로 진행된 빈도나 사망률이 더 높았다^[74]. Maravi'-Poma 등은 중증 인플루엔자로 진단된 임산부의 치료 결과에 대한 관찰 연구에서, 스테로이드 투여군과 비투여군 사이에 통계적으로 유의한 사망률의 차이는 확인되지 않았다고 보고하였다^[75]. 소아에서 인플루엔자 뇌증을 치료한 의사들을 대상으로 설문조사를 시행한 일본의 Kawashima 등의 연구에서도 스테로이드 투여 여부는 치료 성적에 영향을 미치지 않았다^[76]. Brun-Buisson 등이 이전에 스테로이드를 투여 받은 적이 없는 208명의 급성 호흡부전 환자 자료를 후향적으로 분석한 연구에서 스테로이드 투여가 사망률의 증가 및 원내 폐렴 위험성의 증가와 연관되어 있음을 제시하면서 향후 스테로이드 투여의 효과와 위험성을 확인하기 위한 무작위 위약 대조군 연구의 필요성도 강조하였다^[77]. 국내의 중증 인플루엔자 환자를 대상으로 한 김 등의 후향적 연구에서는 스테로이드를 투여한 환자군에서 침습성 세균 및 진균 감염이 증가하고, 중환자실 입원기간이 연장되며 사망률이 증가하였다^[78]. 바이러성 폐렴에 대한 관찰 연구에서도 다른 연구결과와 비슷하게 스테로이드 치료의 효과는 확인되지 않았다^[79]. 또한 스테로이드 사용이 인플루엔자 환자의 사망률에는 영향을 미치지 않는다는 결과들도 보고되어 있다^[80].



현재까지 중증 인플루엔자에서 스테로이드 투여의 효과 및 부작용에 대해서는 서로 다른 결과와 의견들이 제시되고 있고 수행된 연구들도 많은 제한점들을 가지고 있어 명확한 결론을 위해서는 잘 설계된 무작위 배정 연구의 필요성이 제기되고 있다^[81-87]. 일부 임상증례군 및 증례보고들에서 스테로이드의 치료 효과가 보고되었지만, 좀 더 많은 환자수를 대상으로 한 전향적 관찰연구나 후향적 비교연구에서는 스테로이드의 투여가 사망률을 감소시키지 않으며 스테로이드 투여군에서 합병증의 발생 빈도가 높다는 결과들도 보고되었다^[86,88-91]. 이러한 결과들로 인해 스테로이드 치료가 필요한 기저질환을 동반한 일부 중증 인플루엔자 환자들로 스테로이드 투여가 제한되어 권고되고 있다^[92,93]. 그러므로 중증 인플루엔자 환자의 치료를 위해 일반적으로 스테로이드를 전신적으로 투여하는 것은 권장되지 않는다(BI). 단, 스테로이드의 효과가 입증된 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 부신피질 기능 부전 등의 치료를 위해서는 스테로이드를 사용할 수 있다(BIII).



정맥 내 면역글로블린 Intravenous immunoglobulin, IVIG

핵심질문 8.

중증 인플루엔자 환자에게 IVIG를 투여해야 하는가?

- 임상 의사의 판단에 따라 중증 인플루엔자 환자에게 IVIG 투여를 고려할 수 있다(III).

중증 인플루엔자 환자에서 IVIG 사용의 효과를 평가할 수 있는 연구는 매우 소수이며, 몇 건의 증례 보고^[63,94-97]와 한 건의 소규모 연구 결과가 있다^[98]. 증례 보고에서는 IVIG를 투여받은 중증 인플루엔자 환자는 모두 좋은 예후를 보인 것으로 보고하였다. Bahar 등이 면역저하가 있는 소아 중 2009년 인플루엔자 대유행 시에 A/H1N1pdm09 감염이 진단된 41명에 대해 수행한 관찰 연구에서는 감염이 발생한 면역저하 소아의 전체 사망률은 4.6%였지만 IVIG를 투여받은 6명은 모두 생존했다는 결과를 보고했다. 그러나 IVIG 투여의 효과를 평가한 무작위 배정 환자-대조군 연구는 아직 없으며 중증 인플루엔자 환자에 대해 IVIG 투여를 권고할 수 있는 근거는 충분하지 않은 상태이다. 다만 증례보고와 소규모 관찰연구 결과를 바탕으로, 임상 의사의 판단에 따라 중증 인플루엔자 환자에게 IVIG 투여를 고려할 수 있다.

상용화된 IVIG를 이용하는 것 이외에, 중증 인플루엔자 감염에서 회복된 환자의 회복기 혈청을 이용하거나 이를 이용해 만든 hyperimmune IV immunoglobulin (hIVIG) 치료의 효과를 평가한 전향적 무작위 배정연구 결과가 몇 가지 보고되었다^[99-101]. 대부분의 연구 결과에서는 사망률을 개선시키는 데에 긍정적인 결과를 보여주었다. 또한 바이러스에 의한 중증 급성 호흡기 질환자에서 회복기 혈청이나 hIVIG의 효과를 분석한 연구들을 체계적으로 고찰한 연구에서도 역시 사망률을 감소시키는데 효과적이라는 결과를 보고하였다^[102]. 그러나 회복기 혈청은 상황에 따라 확보에 어려움이 있을



수 있고 공여자의 혈청 채취 시기, 투여 용량, 투여 시기 등의 표준화가 되어 있지 않은 상황이기 때문에 일반적으로 적용하기에는 어려움이 있다. 다만 대부분의 전향적인 연구에서 긍정적인 결과를 보고하고 있으므로 향후 회복기 혈청의 확보가 용이해지고 채취 및 사용과 관련된 표준화된 프로토콜이 만들어지면 이를 활용한 치료를 고려할 필요가 있다.



혈장교환술 Plasmapheresis

핵심질문 9.

중증 인플루엔자 환자에게 혈장교환술을 시행해야 하는가?

- 중증 인플루엔자 환자에게 혈장교환술 시행을 권고할 만한 근거가 부족하다.

중증 인플루엔자 환자에서 혈전 혈소판 감소 자반증(Thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP), 용혈성 빈혈(Hemolytic anemia), 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 급성 신부전, 횡문근융해증(Rhabdomyolysis) 등 동반질환의 치료 목적이 아닌 중증 인플루엔자 치료 자체를 목적으로 혈장교환술을 시행하여 분석한 연구에 무작위 배정 환자-대조군 연구는 없고 일부 임상 증례군들이 보고되어 있다. Patel 등은 항바이러스제, 인공환기, ECMO 및 승압제를 사용함에도 임상적으로 악화된 세 명의 소아에게 혈장교환술을 적용하여 모두 회복되는 결과를 보고하였다^[103]. Kawashima 등은 인플루엔자 뇌증이 발생한 세 명의 소아에게 스테로이드 투여 혹은 포도당과 인슐린 치료를 병행하면서 혈장교환술을 시행하여 모두 후유증 없이 회복하였다는 결과를 보고하였다^[68]. 임상 증례에서는 모두 혈장교환술의 효과를 보고하였으나 대상 환자수가 매우 적고 대규모 전향적 무작위 배정 연구로 효과를 분석한 결과는 없어 현재 중증 인플루엔자 환자에서 혈장교환술 시행을 권고할 만한 근거는 부족하다. 단, 혈장교환술이 치료방법으로 입증된 TTP, 용혈성 빈혈, 길랑-바레 증후군, 급성 신부전, 횡문근융해증 등의 합병증이 발생한 경우 혈장교환술의 시행을 고려할 수 있다.



스타틴 Statin

핵심질문 10.

중증 인플루엔자 환자의 치료를 위해 스타틴을 투여해야 하는가?

- 중증 인플루엔자 환자에서 개별 환자의 상태에 따라 스타틴 투여를 고려할 수 있다(CIII).

3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA 환원 효소 억제제인 스타틴은 isoprenoid에 의한 세포내 신호전달(signal transduction)을 차단하여 항염증 효과와 면역 반응의 조절, 세포 증식 억제 등의 효과를 나타낸다. 스타틴은 항염증 효과로 폐렴과 패혈증 환자에서 도움이 될 수 있다는 것이 알려져 있다^[104]. Vandermeer 등은 2007-2008절기에 입원한 성인 인플루엔자 환자를 대상으로 스타틴 복용과 인플루엔자 관련 사망을 분석하였고, 입원 전 혹은 입원 중 스타틴 복용은 인플루엔자로 입원한 환자의 사망률 감소와 관련이 있다고 보고하였다^[105]. 캐나다에서 10번의 인플루엔자 절기(1996-2006) 동안 시행한 코호트 연구에서는 스타틴 사용이 인플루엔자 관련 사망 감소와 통계적으로 의미있는 연관성을 보였다^[106]. 아시아 코호트 연구에서도 입원한 인플루엔자 환자에서 스타틴 사용이 사망 위험 감소와 연관이 있다고 보고하였다^[89]. 만성폐쇄성 호흡기질환자를 대상으로 수행된 연구에서는 적당량 이상($\geq 4\text{mg/하루}$) 스타틴 사용자에서 인플루엔자 및 폐렴으로 인한 사망과 만성폐쇄성 호흡기질환 관련 사망이 의미있게 감소한 결과를 보고하였다^[107]. 멕시코에서 중환자실에 입원한 소수의 인플루엔자 환자를 대상으로 수행된 후향적 연구 결과에서는 스타틴(Pravastatin 40mg/하루)을 투여한 경우 더 나은 생존을 보였다^[108]. 그러나 2009년 대유행 인플루엔자 A/H1N1-pdm09 유행시 영국 influenza Clinical Information Network (FLU-CIN)을 이용



한 후향적 환자-대조군 연구에서는 입원전의 스타틴 사용이 예후에 영향을 미치지 않은 결과를 보였다^[109]. 스페인에서 폐렴을 동반한 인플루엔자 환자를 대상으로 수행된 전향적, 관찰 코호트 연구에서는 어떤 항염증 치료도 예후를 호전시키는 결과를 보여주지 못했다^[110]. 또한 스타틴의 효과를 평가한 무작위 배정 환자-대조군 연구결과는 아직 없다. 따라서 현재까지의 근거로는 중증 인플루엔자 환자에게 스타틴 투여가 임상경과를 호전시키는데 도움이 될 수 있을지 결론을 내리기 어려운 상태이다. 다만 스타틴의 항염증 효과와 몇몇 연구 결과에서 스타틴 투여자의 예후가 좋았다는 점을 근거로 하여 중증 인플루엔자 환자에서 개별 환자의 상태에 따라 스타틴 투여를 고려할 수 있다.



맺음말

01 제한점

본 지침은 체계적 문헌고찰을 통해 최대한 많은 문헌을 검색하여 중증 인플루엔자의 여러가지치료방침을 평가하여 권고안을 만들고자 하였으나, 대부분 근거로 삼을 수 있는 연구 결과가 많지 않았으며 특히 국내문헌이 충분하지 못하였다. 따라서 추후 이와 관련된 연구를 지속적으로 수행하여 지침을 개정하는 것이 필요하다. 또한 개별 환자의 진료에 본 지침을 적용할 때는 각 환자의 상태에 따라 지침의 적용 범위가 달라질 수 있으며, 개별적인 상황에 따라 본 지침의 적용에 대한 전문가 의견이 달라질 수 있다.

02 개정계획

본 진료지침의 권고 내용에 대한 최신 연구결과는 3년마다 정기적으로 검토되어 적절한 근거가 될 수 있는 최신 연구결과가 보고되는 경우 이를 바탕으로 지침을 개정할 계획이다. 지침개정의 필요성여부는 한국보건의료연구원의 임상진료지침실무를 위한 핸드북에서 제시한 방법을 통해 검토할 것이다.

03 이해관계

본 지침의 개발은 보건복지부 보건의료연구개발사업의 지원에 의해 이루어졌다(과제번호: A103001). 본 지침 개발 및 검토에 참여한 위원은 모두 연구비 지원이 최종 권고안에 영향을 미치지 않았고 본 지침 개발에 영향을 줄 수 있는 다른 어떤 연구비도 제공받지 않았으며, 특정 이익단체의 영향도 받지 않았음을 밝힌다.



Appendix A. Characteristics of selected clinical guidelines

No	Nation	Publishing Institute	Year	Title
1	Canada	AMMI ^a	2012	The use of antiviral drugs for influenza: Recommended guidelines for practitioners
2	USA	CDC ^b	2011	Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza
3	UK	NICE ^c	2009	Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the treatment of influenza
4	USA	AAP ^d	2013	Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2012–2013
5	Australia	ASID ^e	2009	ASID position statement: Infection control guidelines for patients with influenza–like illnesses, including pandemic(H1N1) influenza 2009, in Australian health care facilities
6	Italy	GDG ^f	2009	Italian evidence–based guidelines for the management of influenza–like syndrome in adults and children
7	USA	IDSA ^g	2009	Seasonal influenza in adults and children–diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America
8	–	WHO ^h	2010	WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses
9	USA	ACOE ⁱ	2011	Pandemic Influenza Guidance for Corporations
10	Singapore	Hospital Influenza Workgroup	2009	Management of novel influenza epidemics in Singapore: consensus recommendations from the Hospital Influenza Workgroup (Singapore)
11	UK	Health Protection Agency	2012	HPA guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of influenza
12	Canada	Government of Alberta	2011	Alberta Health and Wellness Public Health Notifiable Disease Management Guidelines
13	Australia	CDNA ⁱ	2012	Alberta Health and Wellness Public Health Notifiable Disease Management Guidelines



No	Nation	Publishing Institute	Year	Title
14	USA	AST ^k ,TTS ^l , CST ^m	2010	Guidance on Novel Influenza A/H1N1 in Solid Organ Transplant Recipients
15	–	WHO EMR ⁿ	2011	Clinical management guidelines for pandemic (H1N1) 2009 virus infection in the Eastern Mediterranean Region: technical basis and overview
16	China	Chinese Ministry of Health	2011	Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Influenza (2011)
17	Europe	ECIL ^o	2013	European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stemcell transplantation and leukemia patients:
18	Taiwan	–	2010	Recommendations for the Management of Children With H1N1 Novel Influenza Infection
19	Spain	SEMICYUC ^p	2011	Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) for the diagnosis and treatment of influenza A/H1N1 in seriously ill adults admitted to the Intensive Care Unit

^a Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada

^b Centers for Disease Control and Prevention

^c National Institute for Health and Clinical Excellence

^d American Academy of Pediatrics

^e Australian Society for Infectious Diseases

^f Guideline Development Group

^g Infectious Diseases Society of America

^h World Health Organization

ⁱ American College of Occupational and Environmental Medicine

^j Communicable Disease Network Australia

^k American Society of Transplantation

^l The Transplantation Society

^m The Canadian Society of Transplantation (CST)

ⁿ EasternMediterranean Region

^o The European Conference on Infections in Leukemia

^p Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicineand Coronary Units


Appendix B. Search Strategy for key question

Key question	Search terms
Intravenous immunoglobulin	① ivig.mp. or exp Immunoglobulins, Intravenous/ ② influenza.mp. or exp Influenza, Human/ ③ 1 AND 2
Extracorporeal membrane oxygenation	(influenza OR h1n1 OR pandemicOR epidemic) AND (ards OR (acute ANDrespiratory AND distress AND syndrome) OR ali OR(acute AND lung AND injury) OR arf (acute ANDrespiratory AND failure) OR (pulmonary AND failure)OR (pulmonary AND insufficiency) OR (respiratoryAND failure) OR (respiratory AND insufficiency)) AND(ecmo OR (extracorporeal AND membrane AND oxygenation))
Statin	① statin.mp or exp statin/ ② influenza.mp. or exp Influenza, Human/ ③ 1 AND 2
Steroid	① exp corticosteroids/ ② exp glucocorticoids/ ③ ?steroid\$.tw. ④ ?corticoid\$.tw. ⑤ exp prednisolone/ ⑥ exp prednisone/ ⑦ (prednisolone or prednisone).tw. ⑧ 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 ⑨ influenza.mp. or exp Influenza, Human/ ⑩ 8 AND 9
High dose regimen	① antiviral.mp. or exp Antiviral Agents/ ② peramivir.mp. or exp Neuraminidase/ ③ oseltamivir.mp. or exp Oseltamivir/ or exp Neuraminidase/ ④ dose.mp. ⑤ influenza.mp. or exp Influenza, Human/ ⑥ ((1 OR 2 OR 3) AND 4.)) AND 5
Combination regimen	① exp Drug Therapy, Combination/ or combination.mp. ② influenza.mp. or exp Influenza, Human/ ③ 1 AND 2
Plasmapheresis	① plasmapheresis.mp. or exp Plasmapheresis/ ② plasma exchange.mp. or exp Plasma Exchange/ ③ plasmapheresis.mp. ④ influenza.mp. or exp Influenza, Human/ ⑤ (1 OR 2 OR 3) AND 4



References

1. World Health Organization. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses, 2010.
2. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999;282:1240–1246.
3. Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2803–2812.
4. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet* 2000;355:1845–1850.
5. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA* 2000;283:1016–1024.
6. Yang SG, Cao B, Liang LR, et al. Antiviral therapy and outcomes of patients with pneumonia caused by influenza A pandemic (H1N1) virus. *PLoS One* 2012;7:e29652.
7. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2013;346:f3039.
8. Noel ZR, Bastin ML, Montgomery AA, Flannery AH. Comparison of High-Dose Versus Standard Dose Oseltamivir in Critically Ill Patients With Influenza. *J Intensive Care Med* 2016.
9. Lee N, Hui DS, Zuo Z, et al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections. *Clin Infect Dis* 2013;57:1511–1519.
10. Choi WS, Lee J, Lee HY, et al. Clinical Practice Guideline for Antiviral Treatment and Chemoprophylaxis of Seasonal Influenza. *Infection and Chemotherapy* 2012;44:233–249.
11. Kim AR, Kim ES, Pai KS, Park JE. A Case of High Dose Oseltamivir Treatment in an Influenza A (H1N1) Infected Patient with Severe Graft Versus Host Disease. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2011;18:58–61.
12. Kang SJ, Park KH, Kee SJ, et al. Virological clearance rate of high-dose oseltamivir or triple-combination antiviral therapy in complicated 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection. *Japanese journal of infectious diseases* 2013;66:425–427.
13. Fiore AE, United States. Advisory Committee on Immunization Practices., National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.), National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.), Influenza Division.,



Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Atlanta, GA: U.S. Dept. of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.

14. Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ, Smith TF, Thompson RL, Sampathkumar P. Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Cont Hosp Ep* 2007;28:1071–1076.
 15. Escuret V, Cornu C, Boutitie F, et al. Oseltamivir–zanamivir bitherapy compared to oseltamivir monotherapy in the treatment of pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infections. *Antiviral research* 2012;96:130–137.
 16. Duval X, van der Werf S, Blanchon T, et al. Efficacy of oseltamivir–zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo–controlled trial. *PLoS medicine* 2010;7:e1000362.
 17. Smee DF, Hurst BL, Wong MH, Bailey KW, Morrey JD. Effects of double combinations of amantadine, oseltamivir, and ribavirin on influenza A (H5N1) virus infections in cell culture and in mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009;53:2120–2128.
 18. Nguyen JT, Hoopes JD, Smee DF, et al. Triple combination of oseltamivir, amantadine, and ribavirin displays synergistic activity against multiple influenza virus strains in vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009;53:4115–4126.
 19. Seo S, Englund JA, Nguyen JT, et al. Combination therapy with amantadine, oseltamivir and ribavirin for influenza A infection: safety and pharmacokinetics. *Antivir Ther* 2013;18:377–386.
 20. Kim WY, Young Suh G, Huh JW, et al. Triple–combination antiviral drug for pandemic H1N1 influenza virus infection in critically ill patients on mechanical ventilation. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;55:5703–5709.
 21. Fraaij PL, van der Vries E, Beersma MF, et al. Evaluation of the antiviral response to zanamivir administered intravenously for treatment of critically ill patients with pandemic influenza A (H1N1) infection. *J Infect Dis* 2011;204:777–782.
 22. Petersen E, Keld DB, Ellermann–Eriksen S, et al. Failure of combination oral oseltamivir and inhaled zanamivir antiviral treatment in ventilator– and ECMO–treated critically ill patients with pandemic influenza A (H1N1)v. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2011;43:495–503.
 23. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *The Cochrane database of systematic reviews* 2004:CD000023.
 24. Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2004:CD000245.
-



-
25. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotics for respiratory infections. The Cochrane database of systematic reviews 2013;4:CD004417.
 26. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection – United States, April–August 2009. MMWR Morbidity and mortality weekly report 2009;58:941–947.
 27. Wright PF, Kirkland KB, Modlin JF. When to consider the use of antibiotics in the treatment of 2009 H1N1 influenza-associated pneumonia. The New England journal of medicine 2009;361:e112.
 28. Song J-H, Jung K-S, Kang MW, et al. Treatment guidelines for community-acquired pneumonia in Korea: an evidence-based approach to appropriate antimicrobial therapy. Infection and Chemotherapy 2009;41:133–153.
 29. Society KO. Korean Clinical Practice Guideline: Otitis Media in Children 2010. Korean Otologic Society, 2010.
 30. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR. Extracorporeal life support organization registry report 2012. ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992) 2013;59:202–210.
 31. Sadahiro T, Oda S, Nakamura M, et al. Trends in and perspectives on extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. General thoracic and cardiovascular surgery 2012;60:192–201.
 32. Rodriguez A, Alvarez-Rocha L, Sirvent JM, et al. [Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) for the diagnosis and treatment of influenza A/H1N1 in seriously ill adults admitted to the Intensive Care Unit]. Medicina intensiva / Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias 2012;36:103–137.
 33. Michaels AJ, Hill JG, Bliss D, et al. Pandemic flu and the sudden demand for ECMO resources: A mature trauma program can provide surge capacity in acute critical care crises. The journal of trauma and acute care surgery 2013;74:1493–1497.
 34. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. Critical care (London, England) 2013;17:R30.
 35. Pappalardo F, Pieri M, Greco T, et al. Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia: the ECMOnet score. Intensive care medicine 2013;39:275–281.
 36. Takeda S, Kotani T, Nakagawa S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) severe respiratory failure in Japan. Journal of anesthesia 2012;26:650–657.
-



-
37. Roncon-Albuquerque R, Jr., Basilio C, Figueiredo P, et al, Portable miniaturized extracorporeal membrane oxygenation systems for H1N1-related severe acute respiratory distress syndrome: a case series, *Journal of critical care* 2012;27:454–463.
 38. Brink M, Hagberg L, Larsson A, Gedeberg R, Respiratory support during the influenza A (H1N1) pandemic flu in Sweden, *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2012;56:976–986.
 39. Hou X, Guo L, Zhan Q, et al, Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1)-related acute respiratory distress syndrome: preliminary experience from a single center, *Artificial organs* 2012;36:780–786.
 40. Shetty AK, Ross GA, Prankoff T, et al, Oseltamivir-resistant 2009 H1N1 influenza pneumonia during therapy in a renal transplant recipient, *Pediatric transplantation* 2012;16:E153–157.
 41. Sohn JW, *Critical care paper review* 2012, *Tuberculosis and respiratory diseases* 2012;73:1–10.
 42. Morgan CI, Hobson MJ, Seger B, Rice MA, Staat MA, Wheeler DS, 2009 pandemic influenza A (H1N1) in critically ill children in Cincinnati, Ohio, *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2012;13:e140–144.
 43. Bonastre J, Suberviola B, Pozo JC, et al, [Extracorporeal lung support in patients with severe respiratory failure secondary to the 2010–2011 winter seasonal outbreak of influenza A (H1N1) in Spain], *Medicina intensiva / Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias* 2012;36:193–199.
 44. Lemaitre F, Luyt CE, Roullet-Renoleau F, et al, Impact of extracorporeal membrane oxygenation and continuous venovenous hemodiafiltration on the pharmacokinetics of oseltamivir carboxylate in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza, *Therapeutic drug monitoring* 2012;34:171–175.
 45. Beurtheret S, Mastroianni C, Pozzi M, et al, Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: single-centre experience with 1-year follow-up, *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2012;41:691–695.
 46. Azevedo LC, Park M, Costa EL, et al, Extracorporeal membrane oxygenation in severe hypoxemia: time for reappraisal? *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia* 2012;38:7–12.
 47. Li HL, Meng C, Zhu X, Guo LM, Li BS, [The application of extracorporeal membrane oxygenation in critically ill patient], *Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue = Chinese critical care medicine = Zhongguo weizhongbing jijiuyixue* 2012;24:86–89.
 48. van Ierssel SH, Leven M, Jorens PG, Severe influenza A(H1N1)2009 infection: a single centre experience and review
-



-
- of the literature, *Acta clinica Belgica* 2012;67:1-6.
49. Ji S LO, Yang JH, Ahn K, Cho J, Jeong SI, Han WS, Kim YJ. 2009 H1N1 influenza virus infection and necrotizing pneumonia treated with extracorporeal membrane oxygenation, *Korean J Pediatr* 2011;54:345-349.
 50. Lee KH YK, Oh WS, Ryu SW, Chon SB, Lee SJ. Early Extracorporeal Membrane Oxygenation in a Patient with Pandemic Influenza (H1N1 2009) and Acute Respiratory Distress Syndrome, *Infect Chemother* 2010;42:122-126.
 51. Pham T, Combes A, Roze H, et al, Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis, *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187:276-285.
 52. Richard C, Argaud L, Blet A, et al, Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference, *Ann Intensive Care* 2014;4:15.
 53. Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico, *JAMA* 2009;302:1880-1887.
 54. Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, et al, H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment, *Intensive care medicine* 2010;36:33-41.
 55. Kil H-R, Lee J-H, Lee K-Y, Rhim J-W, Youn Y-S, Kang J-H, Early corticosteroid treatment for severe pneumonia caused by 2009 H1N1 influenza virus, *Crit Care* 2011;15:413.
 56. Yu Rak Sohn JHK, Sang Hyuk Ma, Kyung Yil, Lee, Jin Han Kang, Severe Pneumonia Caused by 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus in Children and Corticosteroid Treatment, *Korean J Pediatr Infect Dis* 2011;18:193-200.
 57. Confalonieri M, D'Agaro P, Campello C. Corticosteroids do not cause harmful increase of viral load in severe H1N1 virus infection, *Intensive Care Med* 2010;36:1780-1781.
 58. Confalonieri M, Cifaldi R, Dreass L, Viviani M, Biolo M, Gabrielli M, Methylprednisolone infusion for life-threatening H1N1-virus infection, *Therap* 2010;4:233-237.
 59. Ohtsuki N, Kimura S, Nezu A, Aihara Y. [Effects of mild hypothermia and steroid pulse combination therapy on acute encephalopathy associated with influenza virus infection: report of two cases], *No To Hattatsu* 2000;32:318-322.
 60. Hibino M, Akazawa K, Hikino K, Oe M, [A case of acute respiratory distress syndrome associated with pandemic influenza A (H1N1) pneumonia which was aggravated by the cessation of corticosteroid therapy], *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2011;49:955-963.
-



-
61. Samejima T, Takayanagi N, Ishiguro T, Miyahara Y, Yanagisawa T, Sugita Y. [Case of novel influenza A (H1N1) pneumonia with shrinkage of a pulmonary lesion], *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2010;48:930–937.
 62. Ishiguro T, Takayanagi N, Kanauchi T, Hoshi T, Yanagisawa T, Sugita Y. [Two patients with novel influenza A virus (H1N1) pneumonia treated with steroid therapy after an incorrect diagnosis of rapid progressive interstitial pneumonia due to the negative results of a rapid–antigen test], *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2010;48:687–695.
 63. Sakurai T, Kimura A, Tanaka Y, Hozumi I, Ogura S, Inuzuka T. [Case of adult influenza type A virus–associated encephalopathy successfully treated with primary multidisciplinary treatments], *Rinsho Shinkeigaku* 2007;47:639–643.
 64. Djibre M, Berkane N, Salengro A, et al. Non–invasive management of acute respiratory distress syndrome related to Influenza A (H1N1) virus pneumonia in a pregnant woman, *Intensive Care Med* 2010;36:373–374.
 65. Ando M, Miyazaki E, Hiroshige S, et al. Virus associated hemophagocytic syndrome accompanied by acute respiratory failure caused by influenza A (H3N2), *Intern Med* 2006;45:1183–1186.
 66. Athauda D, Andrews TC, Holmes PA, Howard RS. Multiphasic acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following influenza type A (swine specific H1N1), *J Neurol* 2012;259:775–778.
 67. Wang Y, Lu Y–y, Zheng J, Da W, Ping C, Da D–z. [Treatment of critically ill influenza A H1N1 patients in plateau region], *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2010;22:153–155.
 68. Kawashima H, Togashi T, Yamanaka G, et al. Efficacy of plasma exchange and methylprednisolone pulse therapy on influenza–associated encephalopathy, *J Infect* 2005;51:E53–56.
 69. Munakata M, Kato R, Yokoyama H, et al. Combined therapy with hypothermia and anticytokine agents in influenza A encephalopathy, *Brain Dev* 2000;22:373–377.
 70. Roberts C, Nirmalan M, O’Shea S. Steroid–sensitive post–viral inflammatory pneumonitis (PVIP), *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1089–1090[Roberts, 2010 #1131].
 71. Martin–Loeches I, Lisboa T, Rhodes A, et al. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection, *Intensive Care Med* 2011;37:272–283.
 72. Mady A, Ramadan OS, Yousef A, Mandourah Y, Amr AA, Kherallah M. Clinical experience with severe 2009 H1N1 influenza in the intensive care unit at King Saud Medical City, Saudi Arabia, *J Infect Public Health* 2012;5:52–56.
 73. Linko R, Pettila V, Ruokonen E, et al. Corticosteroid therapy in intensive care unit patients with PCR–confirmed influenza A(H1N1) infection in Finland, *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:971–979.
-



-
74. Han K, Ma H, An X, et al. Early use of glucocorticoids was a risk factor for critical disease and death from pH1N1 infection. *Clin Infect Dis* 2011;53:326–333.
 75. Maravi-Poma E, Martin-Loeches I, Regidor E, et al. Severe 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women in Spain. *Crit Care Med* 2011;39:945–951.
 76. Kawashima H, Morichi S, Okumara A, Nakagawa S, Morishima T. Collaborating Study Group on Influenza-Associated Encephalopathy in J. Treatment of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in children. *Scand J Infect Dis* 2012;44:941–947.
 77. Brun-Buisson C, Richard J-CM, Mercat A, Thiebaut ACM, Brochard L, Group R-SAHNvR. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1200–1206.
 78. Kim S-H, Hong S-B, Yun S-C, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection: analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1207–1214.
 79. Diaz E, Martin-Loeches I, Canadell L, et al. Corticosteroid therapy in patients with primary viral pneumonia due to pandemic (H1N1) 2009 influenza. *J Infect* 2012;64:311–318.
 80. Patel KK, Patel AK, Mehta PM, et al. Clinical Outcome of Novel H1N1 (Swine Flu)-Infected Patients During 2009 Pandemic at Tertiary Referral Hospital in Western India. *J Glob Infect Dis* 2013;5:93–97.
 81. Lim WS, Brittain C, Duley L, et al. Blinded randomised controlled trial of low-dose Adjuvant Steroids in Adults admitted to hospital with Pandemic influenza (ASAP): a trial 'in hibernation', ready for rapid activation. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2015;19:1–78, vii–viii.
 82. Yale P, Adhikari NK, Masse V, et al. Corticosteroid therapy in critical illness due to seasonal and pandemic influenza. *Canadian respiratory journal* 2015;22:271–274.
 83. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;3: Cd010406.
 84. Zhang Y, Sun W, Svendsen ER, et al. Do corticosteroids reduce the mortality of influenza A (H1N1) infection? A meta-analysis. *Critical care (London, England)* 2015;19:46.
 85. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS, Lim WS. Effect of corticosteroid therapy on influenza-related mortality: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of infectious diseases* 2015;212:183–194.
 86. Ruan SY, Lin HH, Huang CT, Kuo PH, Wu HD, Yu CJ. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*
-



-
- 2014;18:R63.
87. Delaney JW, Pinto R, Long J, et al. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1pdm09)-related critical illness. *Critical care (London, England)* 2016;20:75.
 88. Yang JW, Fan LC, Miao XY, et al. Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2015;21:956-963.
 89. Lee N, Leo YS, Cao B, et al. Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients. *The European respiratory journal* 2015;45:1642-1652.
 90. Chawla R, Kansal S, Chauhan M, Jain A, Jibhkate BN. Predictors of mortality and length of stay in hospitalized cases of 2009 influenza A (H1N1): Experiences of a tertiary care center. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 2013;17:275-282.
 91. Ohkura N, Tani M, Nishitsuji M, Nishi K, Primary A (H1N1) pdm09 Influenza Pneumonia Diagnosed on Reverse Transcription-polymerase Chain Reaction (RT-PCR) of Bronchoalveolar Lavage Fluid but not Rapid Tests with Nasopharyngeal Swabs. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2015;54:1441-1445.
 92. Nedel WL, Nora DG, Salluh JI, Lisboa T, Povoia P. Corticosteroids for severe influenza pneumonia: A critical appraisal. *World journal of critical care medicine* 2016;5:89-95.
 93. Balaganesakumar SR, Murhekar MV, Swamy KK, Kumar MR, Manickam P, Pandian P. Risk factors associated with death among influenza A (H1N1) patients, Tamil Nadu, India, 2010. *Journal of postgraduate medicine* 2013;59:9-14.
 94. Chong JL, Sapari S, Kuan YC. A case of acute respiratory distress syndrome associated with novel H1N1 treated with intravenous immunoglobulin G. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44:319-322.
 95. Gordon CL, Langan K, Charles PGP, et al. Pooled human immunoglobulin therapy in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) pneumonitis and immunoglobulin G2 subclass (IgG2) deficiency. *Clin Infect Dis* 2011;52:422-426.
 96. Iwanaga N, Nakamura S, Tanaka A, et al. [An adult case of influenza-associated encephalitis successfully treated with high dose intravenous immunoglobulins]. *Kansenshogaku Zasshi* 2012;86:295-299.
 97. Zhang R, Jin L, Jin M, et al. [Clinical analysis of children with lymphoma complicated with severe pneumonia due to novel influenza A (H1N1) virus infection]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2010;48:610-613.
 98. Gokturk B, Pekcan S, Guner SN, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin treatment in immunocompromised children with H1N1 influenza: a clinical observation. *The clinical respiratory journal* 2016;10:223-230.
-



99. Bal C, Herbreteau CH, Buchy P, et al. Safety, potential efficacy, and pharmacokinetics of specific polyclonal immunoglobulin F(ab')₂ fragments against avian influenza A (H5N1) in healthy volunteers: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 study. *The Lancet Infectious diseases* 2015;15:285–292.
 100. Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 2013;144:464–473.
 101. INSIGHT FLU005: An Anti-Influenza Virus Hyperimmune Intravenous Immunoglobulin Pilot Study. *The Journal of infectious diseases* 2016;213:574–578.
 102. Mair–Jenkins J, Saavedra–Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *The Journal of infectious diseases* 2015;211:80–90.
 103. Patel P, Nandwani V, Vanchiere J, Conrad SA, Scott LK. Use of therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in 2009 pH1N1 influenza A— an associated respiratory failure and hemodynamic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:e87–89.
 104. Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackam DG. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007;7:358–368.
 105. Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis* 2012;205:13–19.
 106. Kwong JC, Li P, Redelmeier DA. Influenza morbidity and mortality in elderly patients receiving statins: a cohort study. *PLoS ONE* 2009;4:e8087.
 107. Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 2007;131:1006–1012.
 108. Carrillo–Esper R, Sosa–García JO, Arch–Tirado E. [Experience in the management of the severe form of human influenza A H1N1 pneumonia in an intensive care unit]. *Cir Cir* 2011;79:409–416.
 109. Brett SJ, Myles P, Lim WS, et al. Pre-admission statin use and in-hospital severity of 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS ONE* 2011;6:e18120.
 110. Viasus D, Pano–Pardo JR, Cordero E, et al. Effect of immunomodulatory therapies in patients with pandemic influenza A (H1N1) 2009 complicated by pneumonia. *J Infect* 2011;62:193–199.
-

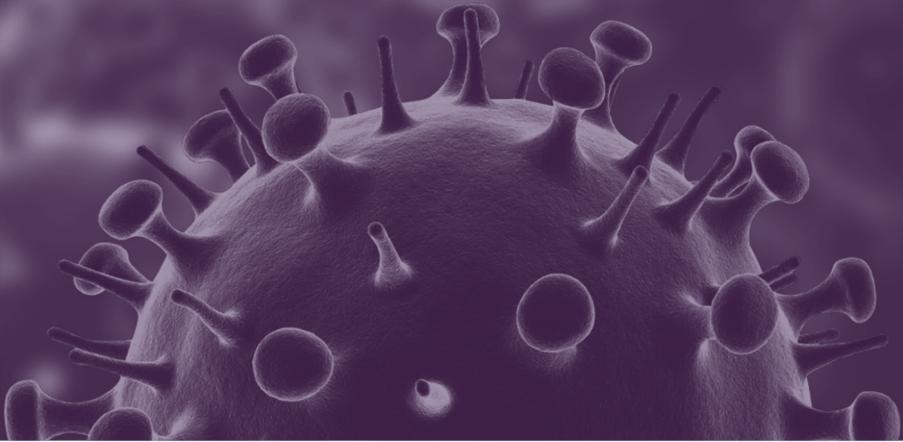


신종인플루엔자 범 부처 사업단
TRANSGOVERNMENTAL ENTERPRISE FOR
PANDEMIC INFLUENZA IN KOREA

지침개발위원회

- 위원장 **위성현** (가톨릭대학교 의과대학 내과학교실)
간사 **최원석** (고려대학교 의과대학 내과학교실 감염내과)
위원 **김영근** (연세대학교 원주외과대학 의과대학 내과학교실)
김우주 (고려대학교 의과대학 내과학교실 감염내과)
백지현 (인하대학교 의과대학 내과학교실)
서유빈 (한림대학교 의과대학 내과학교실)
송준영 (고려대학교 의과대학 내과학교실 감염내과)
이재갑 (한림대학교 의과대학 내과학교실)
이진수 (인하대학교 의과대학 내과학교실)
이희영 (분당서울대학교병원 예방관리센터)
정혜원 (충북대학교 의과대학 내과학교실)
정희진 (고려대학교 의과대학 내과학교실 감염내과)
추은주 (순천향대학교 의과대학 내과학교실)

신종인플루엔자 범 부처 사업단



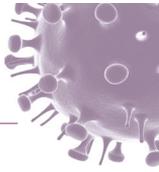
- 본 지침은 중증 계절인플루엔자 치료를 위해 2016년 9월 현재 국내 상황을 감안하여 치료 원칙을 제시한 것임. 따라서 모든 중증 인플루엔자 환자에 대해 본 권고안을 일률적으로 적용하기보다는 권고안의 내용을 기본으로 하되, 개별 환자의 임상 상황에 맞추어 의사의 최종적인 판단에 따라 치료 방침을 결정하는 것이 적절함.
- 본 지침은 개인적인 진료와 교육 목적으로 활용될 수 있으나 상업적인 목적이나 진료심사 목적으로 사용될 수 없음.
- 본 지침을 다른 목적으로 사용하고자 하는 경우에는 신종인플루엔자 범 부처 사업단에 서면 요구서를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

Corresponding author Seong-Heon Wie, M.D., Ph.D.
93, Jungbu-Daero (Ji-dong), Paldal-gu, Suwon, Gyeonggi-do, 442-723, Korea
Tel +82-31-249-8169 **Fax** +82-31-253-8898 **E-mail** wiesh@chol.com

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

CONTENTS

03	서론 배경 및 목적 범위 및 대상
05	개발방법 1. 지침개발위원회의 구성 2. 기존 지침을 기반으로 한 핵심 질문 도출 3. 개발방법 결정 4. 근거 검색 5. 권고사항의 권고수준 결정 6. 외부검토 및 승인
09	항바이러스제 핵심질문 1-3
14	항생제 Antibiotics 핵심질문 4-5
16	체외막산소공급 Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO 핵심질문 6
18	스테로이드 핵심질문 7
21	정맥 내 면역글로불린 Intravenous immunoglobulin, IVIG 핵심질문 8
23	혈장교환술 Plasmapheresis 핵심질문 9
24	스타틴 Statin 핵심질문 10
26	맺음말 1. 제한점 2. 개정계획 3. 이해관계



서론

01 배경 및 목적

인플루엔자는 무증상부터 사망에 이르기까지 다양한 임상경과를 보이는 감염성 호흡기 바이러스 질환이다. 이 중 중증 인플루엔자는 호흡곤란이나 의식저하와 같은 중증의 증상 및 징후를 보이거나 폐렴이나 뇌증, 신부전과 같은 중증 합병증을 동반한 경우로 정의할 수 있다. 노인, 만성질환자, 임신부, 5세 미만의 소아 등이 중증 인플루엔자 발생 위험이 높은 고위험군으로 분류된다. 경한 인플루엔자의 경우에도 학교를 결석하거나 직장을 결근하고 병원을 방문하는 등의 사회경제적인 부담을 유발하지만, 중증 인플루엔자는 많은 의료비용을 유발하고 사망에 이르게 하는 등 직접적인 피해를 일으킨다는 점에서 특히 중요하다.

중증 인플루엔자의 치료를 위해서는 항바이러스제 이외에도 환자의 상태, 동반된 합병증의 종류 등에 따라 고려해야 할 사항이 많다. 이에 신중인플루엔자 범 부처 사업단에서는 2013년 중증 인플루엔자 치료 지침을 처음으로 개발하여 발표하였다. 2013년 중증 인플루엔자 치료지침에는 항바이러스제 고용량, 장기간 투여 및 병합 투여 권고 여부, 항생제 투여, 체외막 산소공급(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)의 적용, 스테로이드사용, 정맥내 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG) 투여, 혈장교환술(plasmapheresis) 적용, 스타틴(statin) 투여 등에 대한 내용이 포함되었으며, 각각의 주제에 대해 핵심질문을 선정하고 체계적 문헌 고찰을 통해 도출된 권고안이 실려 있다. 처음 지침 개발 당시 구성된 지침개발위원회는 매 3년마다 정기적으로 최신의 연구 결과를 검토하여 필요에 따라 개정안을 제시하기로 결정하였다. 이에 위원회는 2013년 개발된 중증 인플루엔자 지침을 바탕으로 하되, 이후 발표된 최신 연구 결과를 검토하고 추가하여 2016년 중증 인플루엔자 치료지침 개정안을 개발하였다.



02 범위 및 대상

본 지침의 대상은 성인이며, 대상질환은 중증 계절인플루엔자이다. 본 지침에서 중증 인플루엔자는 일반적인 influenza-related severe acute respiratory infection (SARI)의 정의를 준용하되, 세계보건기구의 2010년 지침을 인용하여 다음과 같이 정의하였다[1].

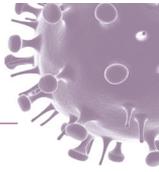
중증 인플루엔자의 정의

인플루엔자 유사질환(influenza-like illness, ILI)의 정의*에 부합하면서 다음 중 한 가지 이상의 조건이 동반된 경우

- 호흡곤란, 빈호흡 또는 저산소혈증
- 영상 검사에서 하부호흡기 감염
- 뇌증 또는 뇌염과 같은 중추신경계 합병증
- 중증 탈수
- 급성 신부전
- 패혈증성 쇼크
- 만성 기저질환(천식, 만성폐쇄성 폐질환, 만성 간질환, 만성 신질환, 당뇨병, 심부전과 같은 심혈관계 질환)의 급성 악화
- 이외 인플루엔자와 연관된 임상적 소견으로 인해 중환자실 입원이 필요한 경우

* 인플루엔자 유사질환의 정의: 갑작스러운 발열과 더불어 기침 또는 인후통을 보이는 경우

지침의 사용자는 중증 인플루엔자 환자를 진료하는 모든 일반의 및 전문의이다. 본 지침은 항바이러스제 이외에도 항생제, ECMO, 스테로이드, IVIG, 혈장교환술, 스타틴 등에 대한 내용을 포함하고 있다. 향후 새로운 연구결과가 보고되면 이에 따라 지침의 권고사항이 변경될 수 있다.



개발 방법

01 지침개발위원회의 구성

다학제적 협의를 통한 지침 개발을 위해 감염내과전문의, 예방의학자를 포함하여 총 13인의 개발위원회를 구성하였다.

02 지침 개정을 위한 검토와 핵심 질문 도출

2013년 첫 지침 개발 당시, 진료지침의 핵심질문을 정의하기 위해 기존의 국내외 임상진료지침을 검토하는 작업을 선행하였다. 검토 대상으로 선정된 국내외 임상진료지침은 2009년부터 2013년에 발간된 것으로 언어는 영어와 한글을 포함하였다. 지침은 중앙 또는 지방정부차원이나 학회에서 개발된 것으로 한정하였으며, 네 가지 데이터베이스에서 검색하였다. 데이터베이스와 검색어는 Table 1과 같다. 검색된 진료지침을 개발위원회 2인이 검토하여, 본 지침의 범위에 합당한 진료지침 23개를 선택하였다. 이번 지침의 개정을 위해서는 2013년 이후 출판된 진료지침을 동일한 기준으로 선정하여 조사하였다. 조사 결과 추가된 지침이 없어 본 지침에 이용된 지침은 이전 지침과 동일한 23개이며 Appendix A에 목록을 제시하였다. 이에 따라 핵심질문은 추가되지 않았다.

Table 1. Database and search terms for the clinical guideline

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



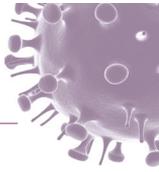
03 개발방법 결정

총 10개의 핵심질문을 검토하여 기존 지침에서 다루지 않았거나 추가적인 근거 검색이 필요한 경우는 이전 지침 이후에 출판된 근거에 대하여 체계적 문헌고찰을 진행하기로 결정하였다. 그 이외의 경우는 기존 지침에서 제시한 근거와 권고수준을 종합하여 검토하였으며, 필요한 경우 국내 근거와 최근 문헌을 추가하였다.

04 근거 검색

기존 진료지침에서의 근거

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



추가 근거 검색

핵심질문을 선정하였고 근거 검색이 필요한 8가지 핵심질문에 대해 추가로 검색을 시행하였다(Appendix B). 2013년 첫 지침 개발 당시 1970년 1월부터 2013년 5월까지의 기간 동안 영어, 한글로 출판된 논문으로 증례보고를 제외한 임상연구를 포함하였다. 두 가지 데이터베이스 OVID Medline, Cochrane controlled trial registers를 이용하였으며, 핵심질문 별로 개발그룹 2인에 의해 최종적으로 문헌이 선택되었다. 지침의 개정을 위해 2013년 1월부터 2016년 6월까지의 기간 동안 출판된 논문을 동일한 기준으로 검색하여 중복을 제외하고 근거로 추가하였다. 핵심질문 별 선택된 문헌현황은 Table 2와 같다.

Table 2. Number of the selected references for each key question

Key question	Number of reference	Study Design		
		RCT	Observational Study	Etc.
IVIG	16	5	6	5
ECMO	19	0	19	0
Statin	6	0	6	0
Steroid	57	0	51	6
High dose regimen	6	1	3	2
Combination regimen	8	0	8	0
Plasmapheresis	4	0	4	0

RCT, randomized controlled trial; IVIG, intravenous immunoglobulin; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation



05 권고사항의 권고수준 결정

선택된 임상연구의 설계방법을 검토하여 근거수준을 결정하였고 일반화 할 수 있는 가능성이 있는지 또한 실제 임상현장에서 일관성 있게 적용할 수 있는지를 고려하여 권고안의 등급을 결정하였다. 국내 근거가 부족한 경우는 지침 개발위원회 전체의 합의과정을 통해 등급을 결정하는 방식을 택하였다. .

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

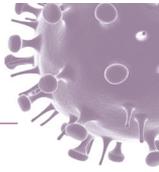
Table 3. Recommendation of strength and evidence for recommendation

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

각 권고사항 문장을 전문가 패널회의를 통해 결정하였다. 9인의 전문가가 참여하였고 각 권고사항의 적절성에 대해 1-9점 척도(1=가장부적절-9=가장 적절)로 평가하게 하였다. 패널회의는 대면회의방식으로 진행되었으며, 1차 평가 후 결과와 문제점을 검토한 후 권고사항을 수정하여 다시 2차 평가를 시행하였다.

06 외부검토 및 승인

5인의 전문가에게 검토를 받았고, 검토 사항을 지침에 반영하였다. 이해당사자의 의견수렴을 위해 대한감염학회와 대한화학요법학회의 승인을 받았다.



항바이러스제 Antiviral agents

핵심질문 1.

중증 인플루엔자 환자에게 항바이러스제 투여 용량은 어떻게 해야 하는가?

- Oseltamivir의 경우 상용량으로 투여한다(B).
- Peramivir 또는 zanamivir 고용량 요법은 권고할 만한 근거가 부족하다.

합병증이 동반되지 않은 경증 인플루엔자 감염 환자를 대상으로 고용량과 상용량의 항바이러스제 치료 효과를 비교하는 연구가 일부 시행되었지만, 연구마다 임상 및 바이러스적으로 다른 결과를 보였다^[2-5].

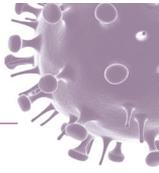
중증 인플루엔자 환자에서 고용량 항바이러스제 치료에 대한 자료는 불충분하지만, A/H5N1 조류 인플루엔자 감염에 대해서는 경구 흡수율 감소와 고용량 투여에 대한 안전성 자료를 근거로 고용량 oseltamivir(150mg 하루 2회) 치료가 권고되어 왔다. 그러나, 2009년 대유행 인플루엔자 A/H1N1pdm09유행 중 중증 환자를 대상으로 시행된 중국의 대규모 전향적 코호트 연구(폐렴이 동반된 환자 3,066명)에서 고용량 oseltamivir(>3.8 mg/kg/d) 투여군의 생존율이 상용량 투여군에 비해 높지 않았다^[6]. 동남아시아 지역에서 수행한 다기관 이중맹검 무작위 배정 연구에서도 중증 인플루엔자 입원환자에 대한 oseltamivir 고용량(150mg 하루 2회) 치료는 상용량(75mg 하루 2회) 치료와 비교해 치료적 이점을 보이지 않았는데, 치료 5일째 바이러스 억제효과와 임상적인 치료결과(기계환기가 필요한 기간, 중환자실 입원기간, 사망률 등)에서 차이가 없었다^[7]. 또한, 미국의 후향적 코호트연구에서도 중환자실에 입원한 57명의 환자를 대상으로 고용량과 상용량 oseltamivir 치료를 비교했으며, 기계환기기간, 산소포화도, 중환자실 입원기간 등에 유의한 차이가 없었다^[8]. 홍콩의 18세 이상 성인 인플루엔자 입원



환자를 대상으로 고용량과 상용량 oseltamivir의 치료효과를 비교한 연구에서도 바이러스억제와 임상적 치료반응에 차이가 없었으며, 상용량(75 mg 하루 2회)을 투여한 경우에도 90% 바이러스억제농도(90% inhibitory concentration)보다 8-18배 높은 혈중농도를 보여주었다^[9]. 따라서, 이러한 연구 결과들을 바탕으로, 중증 인플루엔자 감염 환자에서도 상용량 oseltamivir 치료를 권장한다(BI). 연령, 체중 및 기저질환에 따른 oseltamivir 투여 용량은 기존의 계절인플루엔자 항바이러스제 사용지침을 따른다^[10].

고용량 항바이러스제 치료에 대한 국내 자료는 매우 부족한 실정이다. 김 등은 이식편대 숙주병을 가진 중증 인플루엔자 소아환자에서 표준용량의 두 배인 고용량의 oseltamivir를 투여하여 임상적 호전을 보였다고 보고하였다^[11]. 강 등은 2009년 인플루엔자 대유행 바이러스에 감염된 중증 성인환자를 대상으로 고용량 oseltamivir의 치료 반응을 평가하였고 폐렴이 동반된 8명의 중증환자 중 6명이 생존하였으며, 6명 중 5명은 치료 5일째 바이러스가 검출되지 않았다고 보고하였다^[12].

중증 인플루엔자 감염 환자에 대한 oseltamivir 고용량 요법 권고의 근거가 되는 몇 개의 중요한 연구결과가 발표되었고 일부 임상가나 전문가는 중증 환자의 경우 고용량 항바이러스제 사용이 도움이 될 수도 있다는 견해를 제시하고 있으므로 앞으로 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한, 주사용 항바이러스제인 peramivir와 흡입제 zanamivir의 고용량 요법은 아직까지 권고 여부를 판단할 만한 자료가 부족하다.



핵심질문 2.

중증 인플루엔자 환자에게 항바이러스제 투여기간을 연장해야 하는가?

- 중증 상태가 지속되는 경우 항바이러스제 투여 기간을 권고된 기간 (oseltamivir의 경우 5일)이상으로 연장한다(BIII).

중증 인플루엔자 환자에게 항바이러스제를 장기간 투여했을 때 임상경과를 더 호전시킬 수 있는지에 대한 명확한 연구 결과는 아직 보고되지 않았다. 그러나 여러 지침에서 전문가들의 의견을 바탕으로 중증 인플루엔자 환자에서 장기간의 항바이러스제 투여가 도움이 될 수 있다는 권고를 제시하고 있다. 2009년 인플루엔자 A(H1N1) 유행 당시 세계보건기구의 인플루엔자 항바이러스제 투여 지침에서는 5일간의 항바이러스제 사용에도 임상 경과가 중증으로 진행되는 경우에는 충분한 임상적 호전을 보일 때까지 항바이러스제 투여를 중단하지 말도록 권고한 바 있으며^[1], 미국 질병통제센터의 인플루엔자 항바이러스제 지침에서도 5일 간의 항바이러스제 사용에도 중증 상태가 지속되는 경우 장기간의 항바이러스제 사용을 고려할 수 있다고 기술하고 있다^[3]. 일부 중증 인플루엔자 환자의 경우 호흡기 검체에서 인플루엔자 바이러스의 분리가 5일 이상 지속된다는 연구 결과가 있다^[14]. 따라서 일반적으로 권고되는 기간 동안 항바이러스제를 투여하여도 중증 상태가 지속되는 경우 항바이러스제 투여 기간을 연장할 것을 권고한다(BIII). 일반적인 항바이러스제 투여 기간은 기존의 계절인플루엔자 항바이러스제 사용지침을 따른다^[10]. 단, 일반적으로 권고되는 기간 동안 항바이러스제를 투여하여도 중증 상태가 지속되는 경우에는 항바이러스제 내성 여부에 대한 모니터링이 필요하다.



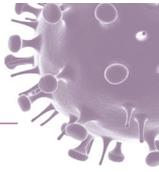
핵심질문 3.

중증 인플루엔자 환자에게 항바이러스제를 병합하여 투여해야 하는가?

- 중증 인플루엔자 환자에게 일률적인 항바이러스제 병합치료는 권장되지 않는다(BII).

항바이러스제의 병합사용에 대한 자료는 매우 제한적이다. 2008-2009절기에 합병증이 동반되지 않은 경증 계절인플루엔자 감염자에 대해 oseltamivir 단독치료, zanamivir 단독치료, oseltamivir와 zanamivir 병합치료의 효과를 비교한 전향적 연구에서 oseltamivir와 zanamivir 병합치료가 oseltamivir 단독치료에 비해 오히려 치료효과가 떨어지는 결과를 보였고 zanamivir 단독치료와는 유의한 차이를 보이지 않았다^[15,16].

중증 환자에서 항바이러스제의 병합사용에 대한 자료가 불충분하지만, oseltamivir, amantadine의 병합용법이 상승작용이 있어 중증 환자에서 도움이 될 수 있다는 연구 결과가 보고된 바 있다^[17]. 또한 각각 작용부위가 다른 oseltamivir, amantadine, ribavirin의 3제 요법을 하였을 때 계절인플루엔자 바이러스에 대해서 시험관내 항바이러스 효과의 상승 작용이 있을 뿐 아니라, 한가지 약제에 내성을 보이는 계절인플루엔자 바이러스에서도 상승 작용이 있음을 보고하였다^[18]. 면역저하자를 대상으로 한 소규모 코호트연구에서, oseltamivir, amantadine, ribavirin의 3제를 병합하여 투여받은 환자들은 내성에 연관된 대치가 나타나지 않았고, 10일간 투여 시 별다른 부작용이 없었으며 각각의 약물농도가 단독요법시와 유사한 혈중농도에 도달하였다^[19]. 그러나, 2009년 대유행 인플루엔자 A/H1N1pdm09 유행 당시 중환자실에 입원한 중증 인플루엔자 환자에 대해 oseltamivir 단독치료와 oseltamivir, amantadine, ribavirin 병합치료의 치료결과를 비교한 후향적 연구에서는 병합치료를 한 경우 14일 사망률 및 90일 사망률이 더 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 결과는 아니었다^[20]. 중환자실에 입원한 2009년 인플루엔자 A(H1N1) 감염 환자를 대상으로 한 다른 연구에서도 병합사용



이 단독요법에 비해 생존율을 향상시키지 않았다^[21,22]. 중증 인플루엔자 환자에 대한 항바이러스제 병합 사용의 효과를 평가한 임상연구 결과는 매우 제한적이거나, 현재까지의 연구 결과로는 중증 인플루엔자 환자에게 항바이러스제를 병합하여 투여하는 것이 더 효과적이라고 결론을 내릴 수 없으므로, 중증 인플루엔자 감염 환자에게 항바이러스제 병합치료를 일률적으로 적용하는 것은 권장하지 않는다(BII).

그러나 현재 사용이 가능한 항바이러스제의 여러 조합에 대해 충분한 평가가 이루어진 것은 아니며, 항바이러스제 병합 사용이 도움이 될 수 있다는 이론적 가능성은 여전히 있다. 또한 동물시험에서는 항바이러스제 병합사용이 효과적이라는 보고가 다수 존재한다. 따라서 향후 추가적인 연구를 통해 중증 인플루엔자 환자에 대한 항바이러스제 병합사용 권고안의 보완이 필요하다. 또한 제한적이기는 하나 이러한 병합요법의 약제 부작용이 단일요법과 비교하여 상대적으로 많이 보고되지 않았다는 점을 고려할 때, 항바이러스제를 사용하면서 내성이 의심되거나 기존의 치료에 잘 반응하지 않는 중증 인플루엔자 환자에게 제한적으로 항바이러스제를 병합하여 투여하는 것은 고려해 볼 수 있다.



항생제 Antibiotics

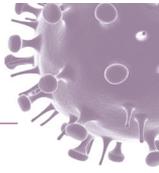
핵심질문 4. 중증 인플루엔자 환자에게 항생제를 투여해야 하는가?

- 인플루엔자 환자에서 급성 화농성 중이염이나 부비동염, 폐렴이 발생한 경우 항생제를 투여한다(BII).
- 폐렴이 동반된 중증 인플루엔자 환자는 초기부터 항바이러스제와 함께 항생제를 투여한다(BII).

핵심질문 5. 중증 인플루엔자 환자에게 항생제를 투여하는 경우 어떤 종류의 항생제를 투여해야 하는가?

- *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* 등에 항균력을 보이는 ampicillin/sulbactam이나 amoxicillin/clavulanate, 3세대 cephalosporin, 호흡기계 quinolones 등의 항생제를 1차 약제로 투여한다(BII).

일반적으로 대부분의 인플루엔자 환자는 항생제 사용을 필요로 하지 않는다. 급성 인후통 환자에서 항생제 처방은 증상을 약간 경감시켜 주고 급성 중이염 등 화농성 합병증을 줄여 준다는 연구가 있었으나, 이러한 효과는 인후 도말 검사에서 *Streptococcus*균종이 확인된 환자군에서만 더욱 뚜렷하였고^[23], 상기도 감염에서 항생제를 처방한 군에서 부작용이 더 많았으며^[24], 즉시 항생제를 투여한 경우와 이차 세균감염이 확인된 후 항생제를 처방한 군에서 증상의 소실까지 걸린 시간에 의미있는 차이가 없었다^[25]. 그러나 인플루엔자 환자에서 급성 화농성 중이염이나 부비동염, 폐렴이 발생한 경우에는 세균성 감염이 이차적으로



발생하였거나 동반된 상태이므로 항생제 사용이 권고된다(BII).

이 중 폐렴은 인플루엔자의 가장 흔하고 위중한 합병증이다. 인플루엔자 환자에서 폐렴이 합병된 경우에 이것이 인플루엔자 바이러스에 의한 것인지, 이차 세균성 폐렴인지 구별하기가 쉽지 않다. 그러나 일단 폐렴이 합병되었다면, 이 중 많은 경우에서 이차 세균 감염이 확인되는 것을 볼 수 있다. 폐렴이 합병된 중증 인플루엔자 환자의 원인균에 대한 연구는 주로 2009년 대유행 인플루엔자 시기에 많이 있었는데, 미국에서 2009년 소아 사망환자 36명에 대해 시행한 연구를 보면 이 중 10명(43%)에서 미생물학적 혹은 병리학적으로 이차 세균 감염이 있었던 것으로 확인되었고^[26], 이후에 시행된 다른 연구에서도 사망한 소아 환자 53명 중 17명(32%)에서 미생물학적으로 이차 세균 감염이 확인되었다^[27]. 따라서 폐렴이 동반된 인플루엔자 환자는 초기부터 항바이러스제와 함께 항생제를 투여한다(BII).

인플루엔자로 인한 폐렴 환자에서 빈번하게 분리된 균으로는 *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* 등이 있다^[27]. 따라서 인플루엔자 환자에서 폐렴이 합병된 경우는, 이 균들에 대하여 항균력이 있는 항생제를 조기에 사용하는 것이 권장된다. 따라서 인플루엔자로 인한 폐렴에 대한 경험적 항생제는 국내 지역사회획득 폐렴의 치료지침 권고안에 따라 ampicillin/sulbactam이나 amoxicillin/clavulanate, 3세대 cephalosporin, 호흡기계 quinolones 등의 항생제를 1차 약제로 사용하며^[28], 비정형균인 *Mycoplasma*나 *Legionella* 등의 합병 가능성은 낮은 것으로 보이므로 일반적인 지역사회 획득 폐렴에서 사용되는 macrolide 계열 항생제를 투여할 필요성은 낮은 것으로 판단된다. 급성 화농성 중이염이나 부비동염의 경우 amoxicillin이나 amoxicillin/clavulanate와 같은 항생제를 1차 약제로 사용한다^[29]. 배양검사 결과 이차 세균 감염을 유발한 원인 균주가 1차 약제에 내성을 보이거나 환자의 임상 경과가 호전을 보이지 않는 경우에는 감수성 검사 결과 및 각 감염증의 진료 지침에 따라 항생제를 변경해야 한다. 만약 중증 인플루엔자 환자가 입원 기간이 길어져 병원 획득성 폐렴이 발생한 것으로 판단된 경우에는, 환자의 호흡기 검체의 배양 검사 결과 및 각 기관의 호흡기계 병원균의 항생제 내성 양상에 따라 적절한 항생제로 치료할 것을 권장한다.



체외막산소공급 Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO

핵심질문 6.

중증 인플루엔자에게ECMO를 적용해야 하는가?

- 통상적인 치료에 반응하지 않는 저산소증이 지속되는 인플루엔자 환자에서 ECMO를 적용한다(III).

중증 인플루엔자 환자에게 ECMO는 인플루엔자 감염으로 인한 호흡부전 환자에서 통상적인 치료에 반응하지 않을 때 고려해야 하는 구조치료(rescue therapy)의 일종이다[30-32]. 인플루엔자 감염에 의한 호흡부전 환자에서 ECMO의 효과를 알아보기 위한 무작위 대조군 연구는 윤리적인 문제를 포함한 여러 가지 어려움으로 수행하기 어려워 국내외에서 ECMO의 효과에 대한 연구가 없고 증례 분석이 대부분이며 이 또한 대유행 인플루엔자(A/H1N1pdm09)에 대한 것이다. ECMO를 적용한 중증인플루엔자의 사망률은 보고자에 따라 8%-75%로 다르지만 평균 32%로 비교적 좋은 효과를 나타내고 있다^[33-50]. 인플루엔자에 의한 급성호흡부전으로 ECMO를 시행한 103명 중 propensity score를 이용하여 대조군을 찾을 수 있었던 52명과 ECMO를 시행하지 않은 대조군과 비교하였을 때 사망률의 차이는 없었다(odds ratio, 1.48; 95% confidence interval, 0.68-3.23;p=0.32). 그러나 103명 중 대조군을 찾을 수 있었던 52명의 환자군에 비하여 propensity score를 이용하여 대조군을 찾을 수 없었던 나머지 51명의 환자군에서 호흡부전의 정도는 더 심하였으나 사망률은 낮게 나타났다(22% vs. 50%, P<0.01)^[51]. 그러므로 급성호흡부전이 동반된 중증인플루엔자에서 ECMO는 고려할 수 있는 치료 방법이다. 인플루엔자로 인한 급성호흡부전 환자에서 ECMO를 시행하여야 할 적응증 및 금기는 table 4와 같다^[52].

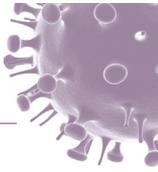


Table 4. Indication and contraindication of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for the influenza patients with acute respiratory distress syndrome^a

Indication of ECMO
<p>(1) Use of VV ECMO should be considered if the PaO₂/FiO₂ ratio is below 50 mmHg when FiO₂ = 1 for at least three hours, despite a protective ventilation strategy (involving use of prone positioning).</p> <p>(2) Use of VV ECMO should be discussed if the PaO₂/FiO₂ ratio is below 80 mmHg when FiO₂ = 1 for more than six hours, despite a protective ventilation strategy (involving use of prone positioning).</p> <p>(3) Use of VV ECMO should be discussed if, associated with a protective ventilation strategy (involving use of prone positioning), there is respiratory acidosis with a pH < 7.20 for over six hours.</p> <p>(4) There is no indication for VA ECMO in ARDS when respiratory failure is isolated. VA ECMO can be considered if there is concurrent cardiogenic shock.</p> <p>(5) When acute cor pulmonale prompts use of ECMO, it is not a mandatory indication for VA ECMO.</p>
Contraindication of ECMO
<p>(1) The impossibility of using anticoagulation treatment is a classic contraindication to ECMO.</p> <p>(2) The risk–benefit ratio of ECMO in ARDS should be considered unfavorable in cases of</p> <ul style="list-style-type: none"> • hemorrhagic or potentially hemorrhagic intracranial lesions • coma following cardiac arrest • ARDS in which mechanical ventilation exceeds seven days • severe immunosuppression • multi–organ failure syndrome (SOFA>15)

ECMO; extracorporeal membrane oxygenation, VV; venovenous, VA; venoarterial, ARDS; acute respiratory distress syndrome, SOFA; Sequential Organ Failure Assessment score

^aThis was modified from therecommendation of [52].



스테로이드 Steroid

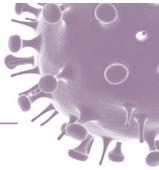
핵심질문 7.

중증 인플루엔자 환자에게 스테로이드를 투여해야 하는가?

- 중증 인플루엔자 환자의 치료를 위해 일반적으로 스테로이드를 전신적으로 투여하지 않는다(BII).
- 예외적으로, 스테로이드의 효과가 입증된 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 부신피질 기능 부전 등의 치료를 위해서는 스테로이드를 투여할 수 있다(BIII).

2009년 대유행 인플루엔자의 유행시기에 급성호흡곤란 증후군 등 중증 환자의 절반 이상에서 1차 치료 혹은 구제치료로 경험적 스테로이드의 사용을 보고하였다^[53]. 그러나 중증 인플루엔자 환자에서 스테로이드 투여의 효과에 대한 연구는 충분하지 않아 투여 근거가 아직 명확하게 확인되지 않은 상태이며 논란의 여지가 많다.

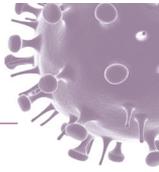
Quispe-Laime 등은 스테로이드가 중증 인플루엔자 환자의 폐 손상을 유의하게 호전시켰다고 보고하였다^[54]. 그러나 이 결과는 연구 설계에 한계점이 있고 분석된 환자 수가 적다는 제한점이 있었다. 길 등은 중증 소아 인플루엔자 환자 중 스테로이드를 투여한 군에서 유의하게 발열 기간, 산소 치료 기간이 짧았고 퇴원시 폐렴이 완치된 환자 수도 유의하게 많았다고 보고하였다^[55]. 또한 손 등도 인플루엔자 폐렴이 악화되는 37명의 소아에게 48시간 이내에 스테로이드를 투여하여 모두 후유증 없이 회복하였음을 보고하였다^[56]. 그러나 이 두 연구도 역시 등록된 환자의 수가 적고 소아에 국한된 연구로 신중한 분석과 평가가 필요하다. 이외에도 인플루엔자 뇌병증이나 폐렴 등 합병증이 있는 중증 인플루엔자 환자에서 스테로이드를 투여한 후 임상적 호전을 보인 증례들이 보고되어 있다^[57-70].



그러나 2009년 대유행 인플루엔자 A/H1N1pdm09 감염 환자들에 대한 스테로이드의 부정적인 효과를 보고한 연구 결과들도 있다. 유럽중환자의학회에서 수행한 다기관 관찰 연구에서는, 스테로이드가 환자의 임상 경과를 호전시키지 않았고 오히려 원내 폐렴의 위험을 증가시킬 수 있다고 보고하였다^[71]. Mady 등은 2009년 인플루엔자 대유행 당시 중환자실에 입원한 환자를 대상으로 수행한 연구에서, 스테로이드 사용군이 비사용군에 비해 사망률이 3배 높았다고 보고하였지만 후향적 연구라는 한계점이 있다^[72]. Linko 등은 2009년 인플루엔자 대유행 시기에 중환자실에 입원한 인플루엔자 확진 환자에서 스테로이드를 투여한 환자군과 투여하지 않은 환자군의 사망률을 전향적으로 관찰하였고 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 확인되지는 않았다^[73]. Han 등은 인플루엔자 증상이 발생하고 72시간 이내에 스테로이드를 투여한 조기 투여군과 그 이후에 투여한 지연 투여군 및 미투여군의 예후를 비교하였고 조기 투여군에서 중증 질환으로 진행한 빈도나 사망률이 더 높았다^[74]. Maravi'-Poma 등은 중증 인플루엔자로 진단된 임산부의 치료 결과에 대한 관찰 연구에서, 스테로이드 투여군과 비투여군 사이에 통계적으로 유의한 사망률의 차이는 확인되지 않았다고 보고하였다^[75]. 소아에서 인플루엔자 뇌증을 치료한 의사들을 대상으로 설문조사를 시행한 일본의 Kawashima 등의 연구에서도 스테로이드 투여 여부는 치료 성적에 영향을 미치지 않았다^[76]. Brun-Buisson 등이 이전에 스테로이드를 투여 받은 적이 없는 208명의 급성 호흡부전 환자 자료를 후향적으로 분석한 연구에서 스테로이드 투여가 사망률의 증가 및 원내 폐렴 위험성의 증가와 연관되어 있음을 제시하면서 향후 스테로이드 투여의 효과와 위험성을 확인하기 위한 무작위 위약 대조군 연구의 필요성도 강조하였다^[77]. 국내의 중증 인플루엔자 환자를 대상으로 한 김 등의 후향적 연구에서는 스테로이드를 투여한 환자군에서 침습성 세균 및 진균 감염이 증가하고, 중환자실 입원기간이 연장되며 사망률이 증가하였다^[78]. 바이러성 폐렴에 대한 관찰 연구에서도 다른 연구결과와 비슷하게 스테로이드 치료의 효과는 확인되지 않았다^[79]. 또한 스테로이드 사용이 인플루엔자 환자의 사망률에는 영향을 미치지 않는다는 결과들도 보고되어 있다^[80].



현재까지 중증 인플루엔자에서 스테로이드 투여의 효과 및 부작용에 대해서는 서로 다른 결과와 의견들이 제시되고 있고 수행된 연구들도 많은 제한점들을 가지고 있어 명확한 결론을 위해서는 잘 설계된 무작위 배정 연구의 필요성이 제기되고 있다^[81-87]. 일부 임상증례군 및 증례보고들에서 스테로이드의 치료 효과가 보고되었지만, 좀 더 많은 환자수를 대상으로 한 전향적 관찰연구나 후향적 비교연구에서는 스테로이드의 투여가 사망률을 감소시키지 않으며 스테로이드 투여군에서 합병증의 발생 빈도가 높다는 결과들도 보고되었다^[86,88-91]. 이러한 결과들로 인해 스테로이드 치료가 필요한 기저질환을 동반한 일부 중증 인플루엔자 환자들로 스테로이드 투여가 제한되어 권고되고 있다^[92,93]. 그러므로 중증 인플루엔자 환자의 치료를 위해 일반적으로 스테로이드를 전신적으로 투여하는 것은 권장되지 않는다(BII). 단, 스테로이드의 효과가 입증된 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 부신피질 기능 부전 등의 치료를 위해서는 스테로이드를 사용할 수 있다(BIII).



정맥 내 면역글로불린 Intravenous immunoglobulin, IVIG

핵심질문 8.

중증 인플루엔자 환자에게 IVIG를 투여해야 하는가?

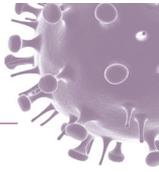
- 임상 의사의 판단에 따라 중증 인플루엔자 환자에게 IVIG 투여를 고려할 수 있다(CIII).

중증 인플루엔자 환자에서 IVIG 사용의 효과를 평가할 수 있는 연구는 매우 소수이며, 몇 건의 증례 보고^[63,94-97]와 한 건의 소규모 연구 결과가 있다^[98]. 증례 보고에서는 IVIG를 투여받은 중증 인플루엔자 환자는 모두 좋은 예후를 보인 것으로 보고하였다. Bahar 등이 면역저하가 있는 소아 중 2009년 인플루엔자 대유행 시에 A/H1N1pdm09 감염이 진단된 41명에 대해 수행한 관찰 연구에서는 감염이 발생한 면역저하 소아의 전체 사망률은 4.6%였지만 IVIG를 투여받은 6명은 모두 생존했다는 결과를 보고했다. 그러나 IVIG 투여의 효과를 평가한 무작위 배정 환자-대조군 연구는 아직 없으며 중증 인플루엔자 환자에 대해 IVIG 투여를 권고할 수 있는 근거는 충분하지 않은 상태이다. 다만 증례보고와 소규모 관찰연구 결과를 바탕으로, 임상 의사의 판단에 따라 중증 인플루엔자 환자에게 IVIG 투여를 고려할 수 있다.

상용화된 IVIG를 이용하는 것 이외에, 중증 인플루엔자 감염에서 회복된 환자의 회복기 혈청을 이용하거나 이를 이용해 만든 hyperimmune IV immunoglobulin (hIVIG) 치료의 효과를 평가한 전향적 무작위 배정연구 결과가 몇 가지 보고되었다^[99-101]. 대부분의 연구 결과에서는 사망률을 개선시키는 데에 긍정적인 결과를 보여주었다. 또한 바이러스에 의한 중증 급성 호흡기 질환자에서 회복기 혈청이나 hIVIG의 효과를 분석한 연구들을 체계적으로 고찰한 연구에서도 역시 사망률을 감소시키는데 효과적이라는 결과를 보고하였다^[102]. 그러나 회복기 혈청은 상황에 따라 확보에 어려움이 있을



수 있고 공여자의 혈청 채취 시기, 투여 용량, 투여 시기 등의 표준화가 되어 있지 않은
상황이기 때문에 일반적으로 적용하기에는 어려움이 있다. 다만 대부분의 전향적인 연
구에서 긍정적인 결과를 보고하고 있으므로 향후 회복기 혈청의 확보가 용이해지고 채
취 및 사용과 관련된 표준화된 프로토콜이 만들어지면 이를 활용한 치료를 고려할 필요
가 있다.



혈장교환술 Plasmapheresis

핵심질문 9.

중증 인플루엔자 환자에게 혈장교환술을 시행해야 하는가?

- 중증 인플루엔자 환자에게 혈장교환술 시행을 권고할 만한 근거가 부족하다.

중증 인플루엔자 환자에서 혈전 혈소판 감소 자반증(Thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP), 용혈성 빈혈(Hemolytic anemia), 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 급성 신부전, 횡문근융해증(Rhabdomyolysis) 등 동반질환의 치료 목적이 아닌 중증 인플루엔자 치료 자체를 목적으로 혈장교환술을 시행하여 분석한 연구에 무작위 배정 환자-대조군 연구는 없고 일부 임상 증례군들이 보고되어 있다. Patel 등은 항바이러스제, 인공환기, ECMO 및 승압제를 사용함에도 임상적으로 악화된 세 명의 소아에게 혈장교환술을 적용하여 모두 회복되는 결과를 보고하였다^[103]. Kawashima 등은 인플루엔자 뇌증이 발생한 세 명의 소아에게 스테로이드 투여 혹은 포도당과 인슐린 치료를 병행하면서 혈장교환술을 시행하여 모두 후유증 없이 회복하였다는 결과를 보고하였다^[68]. 임상 증례에서는 모두 혈장교환술의 효과를 보고하였으나 대상 환자수가 매우 적고 대규모 전향적 무작위 배정 연구로 효과를 분석한 결과는 없어 현재 중증 인플루엔자 환자에서 혈장교환술 시행을 권고할 만한 근거는 부족하다. 단, 혈장교환술이 치료방법으로 입증된 TTP, 용혈성 빈혈, 길랑-바레 증후군, 급성 신부전, 횡문근융해증 등의 합병증이 발생한 경우 혈장교환술의 시행을 고려할 수 있다.



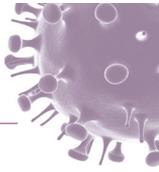
스타틴 Statin

핵심질문 10.

중증 인플루엔자 환자의 치료를 위해 스타틴을 투여해야 하는가?

- 중증 인플루엔자 환자에서 개별 환자의 상태에 따라 스타틴 투여를 고려할 수 있다(CIII).

3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA 환원 효소 억제제인 스타틴은 isoprenoid에 의한 세포내 신호전달(signal transduction)을 차단하여 항염증 효과와 면역 반응의 조절, 세포 증식 억제 등의 효과를 나타낸다. 스타틴은 항염증 효과로 폐렴과 패혈증 환자에서 도움이 될 수 있다는 것이 알려져 있다^[104]. Vandermeer등은 2007-2008절기에 입원한 성인 인플루엔자 환자를 대상으로 스타틴 복용과 인플루엔자 관련 사망을 분석하였고, 입원 전 혹은 입원 중 스타틴 복용은 인플루엔자로 입원한 환자의 사망률 감소와 관련이 있다고 보고하였다^[105]. 캐나다에서 10년의 인플루엔자 절기(1996-2006) 동안 시행한 코호트 연구에서는 스타틴 사용이 인플루엔자 관련 사망 감소와 통계적으로 의미있는 연관성을 보였다^[106]. 아시아 코호트 연구에서도 입원한 인플루엔자 환자에서 스타틴 사용이 사망 위험 감소와 연관이 있다고 보고하였다^[89]. 만성폐쇄성 호흡기질환자를 대상으로 수행된 연구에서는 적당량 이상($\geq 4\text{mg/하루}$) 스타틴 사용자에서 인플루엔자 및 폐렴으로 인한 사망과 만성폐쇄성 호흡기질환 관련 사망이 의미있게 감소한 결과를 보고하였다^[107]. 멕시코에서 중환자실에 입원한 소수의 인플루엔자 환자를 대상으로 수행된 후향적 연구 결과에서는 스타틴(Pravastatin 40mg/하루)을 투여한 경우 더 나은 생존을 보였다^[108]. 그러나 2009년 대유행 인플루엔자 A/H1N1pdm09 유행시 영국 influenza Clinical Information Network (FLU-CIN)을 이용



한 후향적 환자-대조군 연구에서는 입원전의 스타틴 사용이 예후에 영향을 미치지 않은 결과를 보였다^[109]. 스페인에서 폐렴을 동반한 인플루엔자 환자를 대상으로 수행된 전향적, 관찰 코호트 연구에서는 어떤 항염증 치료도 예후를 호전시키는 결과를 보여주지 못했다^[110]. 또한 스타틴의 효과를 평가한 무작위 배정 환자-대조군 연구결과는 아직 없다. 따라서 현재까지의 근거로는 중증 인플루엔자 환자에게 스타틴 투여가 임상경과를 호전 시키는데 도움이 될 수 있을지 결론을 내리기 어려운 상태이다. 다만 스타틴의 항염증 효과와 몇몇 연구 결과에서 스타틴 투여자의 예후가 좋았다는 점을 근거로 하여 중증 인플루엔자 환자에서 개별 환자의 상태에 따라 스타틴 투여를 고려할 수 있다.



맺음말

01 제한점

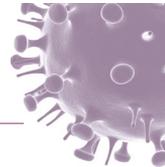
본 지침은 체계적 문헌고찰을 통해 최대한 많은 문헌을 검색하여 중증 인플루엔자의 여러가지치료방침을 평가하여 권고안을 만들고자 하였으나, 대부분 근거로 삼을 수 있는 연구 결과가 많지 않았으며 특히 국내문헌이 충분하지 못하였다. 따라서 추후 이와 관련된 연구를 지속적으로 수행하여 지침을 개정하는 것이 필요하다. 또한 개별 환자의 진료에 본 지침을 적용할 때는 각 환자의 상태에 따라 지침의 적용 범위가 달라질 수 있으며, 개별적인 상황에 따라 본 지침의 적용에 대한 전문가 의견이 달라질 수 있다.

02 개정계획

본 진료지침의 권고 내용에 대한 최신 연구결과는 3년마다 정기적으로 검토되어 적절한 근거가 될 수 있는 최신 연구결과가 보고되는 경우 이를 바탕으로 지침을 개정할 계획이다. 지침개정의 필요성여부는 한국보건 의료연구원의 임상진료지침실무를 위한 핸드북에서 제시한 방법을 통해 검토할 것이다.

03 이해관계

본 지침의 개발은 보건복지부 보건 의료연구개발사업의 지원에 의해 이루어졌다(과제번호: A103001). 본 지침 개발 및 검토에 참여한 위원은 모두 연구비 지원이 최종 권고안에 영향을 미치지 않았고 본 지침 개발에 영향을 줄 수 있는 다른 어떤 연구비도 제공받지 않았으며, 특정 이익단체의 영향도 받지 않았음을 밝힌다.



Appendix A. Characteristics of selected clinical guidelines

No	Nation	Publishing Institute	Year	Title
1	Canada	AMMI ^a	2012	The use of antiviral drugs for influenza: Recommended guidelines for practitioners
2	USA	CDC ^b	2011	Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza
3	UK	NICE ^c	2009	Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the treatment of influenza
4	USA	AAP ^d	2013	Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2012–2013
5	Australia	ASID ^e	2009	ASID position statement: Infection control guidelines for patients with influenza-like illnesses, including pandemic(H1N1) influenza 2009, in Australian health care facilities
6	Italy	GDG ^f	2009	Italian evidence-based guidelines for the management of influenza-like syndrome in adults and children
7	USA	IDSA ^g	2009	Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America
8	–	WHO ^h	2010	WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses
9	USA	ACOEM ⁱ	2011	Pandemic Influenza Guidance for Corporations
10	Singapore	Hospital Influenza Workgroup	2009	Management of novel influenza epidemics in Singapore: consensus recommendations from the Hospital Influenza Workgroup (Singapore)
11	UK	Health Protection Agency	2012	HPA guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of influenza
12	Canada	Government of Alberta	2011	Alberta Health and Wellness Public Health Notifiable Disease Management Guidelines
13	Australia	CDNA ^l	2012	Alberta Health and Wellness Public Health Notifiable Disease Management Guidelines



No	Nation	Publishing Institute	Year	Title
14	USA	AST ^k , TTS ^l , CST ^m	2010	Guidance on Novel Influenza A/H1N1 in Solid Organ Transplant Recipients
15	–	WHO EMR ⁿ	2011	Clinical management guidelines for pandemic (H1N1) 2009 virus infection in the Eastern Mediterranean Region: technical basis and overview
16	China	Chinese Ministry of Health	2011	Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Influenza (2011)
17	Europe	ECIL ^o	2013	European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients:
18	Taiwan	–	2010	Recommendations for the Management of Children With H1N1 Novel Influenza Infection
19	Spain	SEMICYUC ^p	2011	Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) for the diagnosis and treatment of influenza A/H1N1 in seriously ill adults admitted to the Intensive Care Unit

^a Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada

^b Centers for Disease Control and Prevention

^c National Institute for Health and Clinical Excellence

^d American Academy of Pediatrics

^e Australian Society for Infectious Diseases

^f Guideline Development Group

^g Infectious Diseases Society of America

^h World Health Organization

ⁱ American College of Occupational and Environmental Medicine

^j Communicable Disease Network Australia

^k American Society of Transplantation

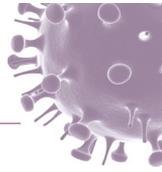
^l The Transplantation Society

^m The Canadian Society of Transplantation (CST)

ⁿ Eastern Mediterranean Region

^o The European Conference on Infections in Leukemia

^p Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units



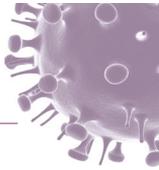
Appendix B. Search Strategy for key question

Key question	Search terms
Intravenous immunoglobulin	<ul style="list-style-type: none"> ① ivig.mp. or exp Immunoglobulins, Intravenous/ ② influenza.mp. or exp Influenza, Human/ ③ 1 AND 2
Extracorporeal membrane oxygenation	(influenza OR h1n1 OR pandemicOR epidemic) AND (ards OR (acute ANDrespi- ratory AND distress AND syndrome) OR ali OR(acute AND lung AND injury) OR arf (acute ANDrespiratory AND failure) OR (pulmonary AND failure)OR (pulmonary AND insufficiency) OR (respiratoryAND failure) OR (respiratory AND insufficiency)) AND(ecmo OR (extracorporeal AND membrane AND oxygenation))
Statin	<ul style="list-style-type: none"> ① statin.mp or exp statin/ ② influenza.mp. or exp Influenza, Human/ ③ 1 AND 2
Steroid	<ul style="list-style-type: none"> ① exp corticosteroids/ ② exp glucocorticoids/ ③ steroid\$.tw. ④ corticoid\$.tw. ⑤ exp prednisolone/ ⑥ exp prednisone/ ⑦ (prednisolone or prednisone).tw. ⑧ 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 ⑨ influenza.mp. or exp Influenza, Human/ ⑩ 8 AND 9
High dose regimen	<ul style="list-style-type: none"> ① antiviral.mp. or exp Antiviral Agents/ ② peramivir.mp. or exp Neuraminidase/ ③ oseltamivir.mp. or exp Oseltamivir/ or exp Neuraminidase/ ④ dose.mp. ⑤ influenza.mp. or exp Influenza, Human/ ⑥ ((1 OR 2 OR 3) AND 4)) AND 5
Combination regimen	<ul style="list-style-type: none"> ① exp Drug Therapy, Combination/ or combination.mp. ② influenza.mp. or exp Influenza, Human/ ③ 1 AND 2
Plasmapheresis	<ul style="list-style-type: none"> ① plasmapheresis.mp. or exp Plasmapheresis/ ② plasma exchange.mp. or exp Plasma Exchange/ ③ plasmapheresis.mp. ④ influenza.mp. or exp Influenza, Human/ ⑤ (1 OR 2 OR 3) AND 4



References

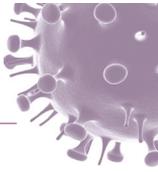
1. World, Health, Organization, WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses, 2010.
 2. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment, *JAMA* 1999;282:1240-1246.
 3. Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2803-2812.
 4. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000;355:1845-1850.
 5. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000;283:1016-1024.
 6. Yang SG, Cao B, Liang LR, et al. Antiviral therapy and outcomes of patients with pneumonia caused by influenza A pandemic (H1N1) virus. *PLoS One* 2012;7:e29652.
 7. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2013;346:f3039.
 8. Noel ZR, Bastin ML, Montgomery AA, Flannery AH. Comparison of High-Dose Versus Standard Dose Oseltamivir in Critically Ill Patients With Influenza. *J Intensive Care Med* 2016.
 9. Lee N, Hui DS, Zuo Z, et al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza a and B infections. *Clin Infect Dis* 2013;57:1511-1519.
 10. Choi WS, Lee J, Lee HY, et al. Clinical Practice Guideline for Antiviral Treatment and Chemoprophylaxis of Seasonal Influenza. *Infection and Chemotherapy* 2012;44:233-249.
 11. Kim AR, Kim ES, Pai KS, Park JE. A Case of High Dose Oseltamivir Treatment in an Influenza A (H1N1) Infected Patient with Severe Graft Versus Host Disease. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2011;18:58-61.
 12. Kang SJ, Park KH, Kee SJ, et al. Virological clearance rate of high-dose oseltamivir or triple-combination antiviral therapy in complicated 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection. *Japanese journal of infectious diseases* 2013;66:425-427.
 13. Fiore AE, United States, Advisory Committee on Immunization Practices., National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.), National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.), Influenza Division.,
-



-
- Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Atlanta, GA: U.S. Dept. of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
14. Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ, Smith TF, Thompson RL, Sampathkumar P. Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Cont Hosp Ep* 2007;28:1071–1076.
 15. Escuret V, Cornu C, Boutitie F, et al. Oseltamivir–zanamivir bitherapy compared to oseltamivir monotherapy in the treatment of pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infections. *Antiviral research* 2012;96:130–137.
 16. Duval X, van der Werf S, Blanchon T, et al. Efficacy of oseltamivir–zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo–controlled trial. *PLoS medicine* 2010;7:e1000362.
 17. Smee DF, Hurst BL, Wong MH, Bailey KW, Morrey JD. Effects of double combinations of amantadine, oseltamivir, and ribavirin on influenza A (H5N1) virus infections in cell culture and in mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009;53:2120–2128.
 18. Nguyen JT, Hoopes JD, Smee DF, et al. Triple combination of oseltamivir, amantadine, and ribavirin displays synergistic activity against multiple influenza virus strains in vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009;53:4115–4126.
 19. Seo S, Englund JA, Nguyen JT, et al. Combination therapy with amantadine, oseltamivir and ribavirin for influenza A infection: safety and pharmacokinetics. *Antivir Ther* 2013;18:377–386.
 20. Kim WY, Young Suh G, Huh JW, et al. Triple–combination antiviral drug for pandemic H1N1 influenza virus infection in critically ill patients on mechanical ventilation. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;55:5703–5709.
 21. Fraaij PL, van der Vries E, Beersma MF, et al. Evaluation of the antiviral response to zanamivir administered intravenously for treatment of critically ill patients with pandemic influenza A (H1N1) infection. *J Infect Dis* 2011;204:777–782.
 22. Petersen E, Keld DB, Ellermann–Eriksen S, et al. Failure of combination oral oseltamivir and inhaled zanamivir antiviral treatment in ventilator– and ECMO–treated critically ill patients with pandemic influenza A (H1N1)v. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2011;43:495–503.
 23. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *The Cochrane database of systematic reviews* 2004:CD000023.
 24. Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2004:CD000245.
-



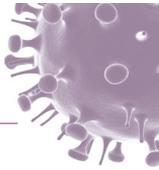
25. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotics for respiratory infections. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;4:CD004417.
 26. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection – United States, April–August 2009. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2009;58:941–947.
 27. Wright PF, Kirkland KB, Modlin JF. When to consider the use of antibiotics in the treatment of 2009 H1N1 influenza–associated pneumonia. *The New England journal of medicine* 2009;361:e112.
 28. Song J–H, Jung K–S, Kang MW, et al. Treatment guidelines for community–acquired pneumonia in Korea: an evidence–based approach to appropriate antimicrobial therapy. *Infection and Chemotherapy* 2009;41:133–153.
 29. Society KO. *Korean Clinical Practice Guideline: Otitis Media in Children 2010*. Korean Otolgic Society, 2010.
 30. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR. Extracorporeal life support organization registry report 2012. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2013;59:202–210.
 31. Sadahiro T, Oda S, Nakamura M, et al. Trends in and perspectives on extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. *General thoracic and cardiovascular surgery* 2012;60:192–201.
 32. Rodriguez A, Alvarez–Rocha L, Sirvent JM, et al. [Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) for the diagnosis and treatment of influenza A/H1N1 in seriously ill adults admitted to the Intensive Care Unit]. *Medicina intensiva / Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias* 2012;36:103–137.
 33. Michaels AJ, Hill JG, Bliss D, et al. Pandemic flu and the sudden demand for ECMO resources: A mature trauma program can provide surge capacity in acute critical care crises. *The journal of trauma and acute care surgery* 2013;74:1493–1497.
 34. Zangrillo A, Biondi–Zoccai G, Landoni G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta–analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. *Critical care (London, England)* 2013;17:R30.
 35. Pappalardo F, Pieri M, Greco T, et al. Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia: the ECMOnet score. *Intensive care medicine* 2013;39:275–281.
 36. Takeda S, Kotani T, Nakagawa S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) severe respiratory failure in Japan. *Journal of anesthesia* 2012;26:650–657.
-



-
37. Roncon-Albuquerque R, Jr., Basilio C, Figueiredo P, et al. Portable miniaturized extracorporeal membrane oxygenation systems for H1N1-related severe acute respiratory distress syndrome: a case series. *Journal of critical care* 2012;27:454–463.
 38. Brink M, Hagberg L, Larsson A, Gedeberg R. Respiratory support during the influenza A (H1N1) pandemic flu in Sweden. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2012;56:976–986.
 39. Hou X, Guo L, Zhan Q, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1)-related acute respiratory distress syndrome: preliminary experience from a single center. *Artificial organs* 2012;36:780–786.
 40. Shetty AK, Ross GA, Pranikoff T, et al. Oseltamivir-resistant 2009 H1N1 influenza pneumonia during therapy in a renal transplant recipient. *Pediatric transplantation* 2012;16:E153–157.
 41. Sohn JW. *Critical care paper review* 2012. *Tuberculosis and respiratory diseases* 2012;73:1–10.
 42. Morgan CI, Hobson MJ, Seger B, Rice MA, Staat MA, Wheeler DS. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in critically ill children in Cincinnati, Ohio. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2012;13:e140–144.
 43. Bonastre J, Suberviola B, Pozo JC, et al. [Extracorporeal lung support in patients with severe respiratory failure secondary to the 2010–2011 winter seasonal outbreak of influenza A (H1N1) in Spain]. *Medicina intensiva / Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias* 2012;36:193–199.
 44. Lemaitre F, Luyt CE, Roullet-Renoleau F, et al. Impact of extracorporeal membrane oxygenation and continuous venovenous hemodiafiltration on the pharmacokinetics of oseltamivir carboxylate in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *Therapeutic drug monitoring* 2012;34:171–175.
 45. Beurtheret S, Mastroianni C, Pozzi M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: single-centre experience with 1-year follow-up. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2012;41:691–695.
 46. Azevedo LC, Park M, Costa EL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe hypoxemia: time for reappraisal? *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia* 2012;38:7–12.
 47. Li HL, Meng C, Zhu X, Guo LM, Li BS. [The application of extracorporeal membrane oxygenation in critically ill patient]. *Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue = Chinese critical care medicine = Zhongguo weizhongbing jijiuyixue* 2012;24:86–89.
 48. van Ierssel SH, Leven M, Jorens PG. Severe influenza A(H1N1)2009 infection: a single centre experience and review
-



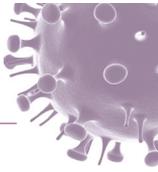
-
- of the literature. *Acta clinica Belgica* 2012;67:1-6.
49. Ji S LO, Yang JH, Ahn K, Cho J, Jeong SI, Han WS, Kim YJ. 2009 H1N1 influenza virus infection and necrotizing pneumonia treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Korean J Pediatr* 2011;54:345-349.
 50. Lee KH YK, Oh WS, Ryu SW, Chon SB, Lee SJ. Early Extracorporeal Membrane Oxygenation in a Patient with Pandemic Influenza (H1N1 2009) and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Infect Chemother* 2010;42:122-126.
 51. Pham T, Combes A, Roze H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187:276-285.
 52. Richard C, Argaud L, Blet A, et al. Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. *Ann Intensive Care* 2014;4:15.
 53. Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302:1880-1887.
 54. Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, et al. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive care medicine* 2010;36:33-41.
 55. Kil H-R, Lee J-H, Lee K-Y, Rhim J-W, Youn Y-S, Kang J-H. Early corticosteroid treatment for severe pneumonia caused by 2009 H1N1 influenza virus. *Crit Care* 2011;15:413.
 56. Yu Rak Sohn JHK, Sang Hyuk Ma, Kyung Yil, Lee, Jin Han Kang. Severe Pneumonia Caused by 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus in Children and Corticosteroid Treatment. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2011;18:193-200.
 57. Confalonieri M, D'Agaro P, Campello C. Corticosteroids do not cause harmful increase of viral load in severe H1N1 virus infection. *Intensive Care Med* 2010;36:1780-1781.
 58. Confalonieri M, Cifaldi R, Dreas L, Viviani M, Biolo M, Gabrielli M. Methylprednisolone infusion for life-threatening H1N1-virus infection. *Therap* 2010;4:233-237.
 59. Ohtsuki N, Kimura S, Nezu A, Aihara Y. [Effects of mild hypothermia and steroid pulse combination therapy on acute encephalopathy associated with influenza virus infection: report of two cases]. *No To Hattatsu* 2000;32:318-322.
 60. Hibino M, Akazawa K, Hikino K, Oe M. [A case of acute respiratory distress syndrome associated with pandemic influenza A (H1N1) pneumonia which was aggravated by the cessation of corticosteroid therapy]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2011;49:955-963.
-



-
61. Samejima T, Takayanagi N, Ishiguro T, Miyahara Y, Yanagisawa T, Sugita Y. [Case of novel influenza A (H1N1) pneumonia with shrinkage of a pulmonary lesion], *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2010;48:930–937.
 62. Ishiguro T, Takayanagi N, Kanauchi T, Hoshi T, Yanagisawa T, Sugita Y. [Two patients with novel influenza A virus (H1N1) pneumonia treated with steroid therapy after an incorrect diagnosis of rapid progressive interstitial pneumonia due to the negative results of a rapid–antigen test], *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2010;48:687–695.
 63. Sakurai T, Kimura A, Tanaka Y, Hozumi I, Ogura S, Inuzuka T. [Case of adult influenza type A virus–associated encephalopathy successfully treated with primary multidisciplinary treatments], *Rinsho Shinkeigaku* 2007;47:639–643.
 64. Djibre M, Berkane N, Salengro A, et al. Non–invasive management of acute respiratory distress syndrome related to Influenza A (H1N1) virus pneumonia in a pregnant woman. *Intensive Care Med* 2010;36:373–374.
 65. Ando M, Miyazaki E, Hiroshige S, et al. Virus associated hemophagocytic syndrome accompanied by acute respiratory failure caused by influenza A (H3N2). *Intern Med* 2006;45:1183–1186.
 66. Athauda D, Andrews TC, Holmes PA, Howard RS. Multiphasic acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following influenza type A (swine specific H1N1). *J Neurol* 2012;259:775–778.
 67. Wang Y, Lu Y–y, Zheng J, Da W, Ping C, Da D–z. [Treatment of critically ill influenza A H1N1 patients in plateau region]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2010;22:153–155.
 68. Kawashima H, Togashi T, Yamanaka G, et al. Efficacy of plasma exchange and methylprednisolone pulse therapy on influenza–associated encephalopathy. *J Infect* 2005;51:E53–56.
 69. Munakata M, Kato R, Yokoyama H, et al. Combined therapy with hypothermia and anticytokine agents in influenza A encephalopathy. *Brain Dev* 2000;22:373–377.
 70. Roberts C, Nirmalan M, O’Shea S. Steroid–sensitive post–viral inflammatory pneumonitis (PVIP). *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1089–1090[Roberts, 2010 #1131].
 71. Martin–Loeches I, Lisboa T, Rhodes A, et al. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection. *Intensive Care Med* 2011;37:272–283.
 72. Mady A, Ramadan OS, Yousef A, Mandourah Y, Amr AA, Kherallah M. Clinical experience with severe 2009 H1N1 influenza in the intensive care unit at King Saud Medical City, Saudi Arabia. *J Infect Public Health* 2012;5:52–56.
 73. Linko R, Pettila V, Ruokonen E, et al. Corticosteroid therapy in intensive care unit patients with PCR–confirmed influenza A(H1N1) infection in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:971–979.
-



-
74. Han K, Ma H, An X, et al, Early use of glucocorticoids was a risk factor for critical disease and death from pH1N1 infection. *Clin Infect Dis* 2011;53:326-333.
 75. Maravi-Poma E, Martin-Loeches I, Regidor E, et al, Severe 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women in Spain. *Crit Care Med* 2011;39:945-951.
 76. Kawashima H, Morichi S, Okumara A, Nakagawa S, Morishima T, Collaborating Study Group on Influenza-Associated Encephalopathy in J. Treatment of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in children. *Scand J Infect Dis* 2012;44:941-947.
 77. Brun-Buisson C, Richard J-CM, Mercat A, Thiebaut ACM, Brochard L, Group R-SAHNvR, Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1200-1206.
 78. Kim S-H, Hong S-B, Yun S-C, et al, Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection: analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1207-1214.
 79. Diaz E, Martin-Loeches I, Canadell L, et al, Corticosteroid therapy in patients with primary viral pneumonia due to pandemic (H1N1) 2009 influenza. *J Infect* 2012;64:311-318.
 80. Patel KK, Patel AK, Mehta PM, et al, Clinical Outcome of Novel H1N1 (Swine Flu)-Infected Patients During 2009 Pandemic at Tertiary Referral Hospital in Western India. *J Glob Infect Dis* 2013;5:93-97.
 81. Lim WS, Brittain C, Duley L, et al, Blinded randomised controlled trial of low-dose Adjuvant Steroids in Adults admitted to hospital with Pandemic influenza (ASAP): a trial 'in hibernation', ready for rapid activation. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2015;19:1-78, vii-viii.
 82. Yale P, Adhikari NK, Masse V, et al, Corticosteroid therapy in critical illness due to seasonal and pandemic influenza. *Canadian respiratory journal* 2015;22:271-274.
 83. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS, Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;3:Cd010406.
 84. Zhang Y, Sun W, Svendsen ER, et al, Do corticosteroids reduce the mortality of influenza A (H1N1) infection? A meta-analysis. *Critical care (London, England)* 2015;19:46.
 85. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS, Lim WS, Effect of corticosteroid therapy on influenza-related mortality: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of infectious diseases* 2015;212:183-194.
 86. Ruan SY, Lin HH, Huang CT, Kuo PH, Wu HD, Yu CJ, Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*
-



-
- 2014;18:R63.
87. Delaney JW, Pinto R, Long J, et al. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1pdm09)–related critical illness. *Critical care (London, England)* 2016;20:75.
 88. Yang JW, Fan LC, Miao XY, et al. Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2015;21:956–963.
 89. Lee N, Leo YS, Cao B, et al. Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients. *The European respiratory journal* 2015;45:1642–1652.
 90. Chawla R, Kansal S, Chauhan M, Jain A, Jibhkate BN. Predictors of mortality and length of stay in hospitalized cases of 2009 influenza A (H1N1): Experiences of a tertiary care center. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 2013;17:275–282.
 91. Ohkura N, Tani M, Nishitsuji M, Nishi K, Primary A (H1N1) pdm09 Influenza Pneumonia Diagnosed on Reverse Transcription-polymerase Chain Reaction (RT-PCR) of Bronchoalveolar Lavage Fluid but not Rapid Tests with Nasopharyngeal Swabs. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2015;54:1441–1445.
 92. Nedel WL, Nora DG, Salluh JI, Lisboa T, Povoia P. Corticosteroids for severe influenza pneumonia: A critical appraisal. *World journal of critical care medicine* 2016;5:89–95.
 93. Balaganesakumar SR, Murhekar MV, Swamy KK, Kumar MR, Manickam P, Pandian P. Risk factors associated with death among influenza A (H1N1) patients, Tamil Nadu, India, 2010. *Journal of postgraduate medicine* 2013;59:9–14.
 94. Chong JL, Sapari S, Kuan YC. A case of acute respiratory distress syndrome associated with novel H1N1 treated with intravenous immunoglobulin G. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44:319–322.
 95. Gordon CL, Langan K, Charles PGP, et al. Pooled human immunoglobulin therapy in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) pneumonitis and immunoglobulin G2 subclass (IgG2) deficiency. *Clin Infect Dis* 2011;52:422–426.
 96. Iwanaga N, Nakamura S, Tanaka A, et al. [An adult case of influenza-associated encephalitis successfully treated with high dose intravenous immunoglobulins]. *Kansenshogaku Zasshi* 2012;86:295–299.
 97. Zhang R, Jin L, Jin M, et al. [Clinical analysis of children with lymphoma complicated with severe pneumonia due to novel influenza A (H1N1) virus infection]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2010;48:610–613.
 98. Gokturk B, Pekcan S, Guner SN, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin treatment in immunocompromised children with H1N1 influenza: a clinical observation. *The clinical respiratory journal* 2016;10:223–230.
-



99. Bal C, Herbreteau CH, Buchy P, et al. Safety, potential efficacy, and pharmacokinetics of specific polyclonal immunoglobulin F(ab')(2) fragments against avian influenza A (H5N1) in healthy volunteers: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 study. *The Lancet Infectious diseases* 2015;15:285-292.
 100. Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 2013;144:464-473.
 101. INSIGHT FLU005: An Anti-Influenza Virus Hyperimmune Intravenous Immunoglobulin Pilot Study. *The Journal of infectious diseases* 2016;213:574-578.
 102. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *The Journal of infectious diseases* 2015;211:80-90.
 103. Patel P, Nandwani V, Vanchiere J, Conrad SA, Scott LK. Use of therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in 2009 pH1N1 influenza A--an associated respiratory failure and hemodynamic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:e87-89.
 104. Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackam DG. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007;7:358-368.
 105. Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis* 2012;205:13-19.
 106. Kwong JC, Li P, Redelmeier DA. Influenza morbidity and mortality in elderly patients receiving statins: a cohort study. *PLoS ONE* 2009;4:e8087.
 107. Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 2007;131:1006-1012.
 108. Carrillo-Esper R, Sosa-Garcia JO, Arch-Tirado E. [Experience in the management of the severe form of human influenza A H1N1 pneumonia in an intensive care unit]. *Cir Cir* 2011;79:409-416.
 109. Brett SJ, Myles P, Lim WS, et al. Pre-admission statin use and in-hospital severity of 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS ONE* 2011;6:e18120.
 110. Viasus D, Pano-Pardo JR, Cordero E, et al. Effect of immunomodulatory therapies in patients with pandemic influenza A (H1N1) 2009 complicated by pneumonia. *J Infect* 2011;62:193-199.
-