

# 人感染禽流感：H5N1

## 急症处理

- 所有呼吸窘迫患者应补充吸氧；如果吸氧后病情无改善，推荐进行呼吸机支持
- 严密监测血压，如经过充分液体复苏，患者仍然存在低血压，应进行抗脓毒症休克治疗

## 概要

### 要点

- 禽流感是由高致病性甲型禽流感（H5N1）导致的动物源性感染
- 感染常表现流感样症状，也可能无症状或症状轻微，但病程也可快速进展并恶化
- 对肺抽吸液进行实时逆转录聚合酶链反应检测是唯一能够确诊的检查；呼吸道、支气管肺泡或气管内抽吸液送检州或其他地方公共卫生实验室后，要及时通知对方
  - 如果结果为阳性，将标本送至 CDC 进行确认
- 在临床病情稳定之前，建议对疑似或确诊感染的患者收入院治疗
- 奥司他韦是推荐治疗
- 并发症包括肺炎、急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、多器官功能衰竭和死亡
- 预后不良；H5N1 感染的死亡率为 60%

## 易犯错误

- 疑似 H5N1 感染患者立即开始奥司他韦治疗，无需等待确诊性检测结果

## 临床定义及分类

### 临床定义

- 禽流感：H5N1 是由高致病性甲型禽流感病毒亚型（血凝素第 5 型，神经氨酸酶第 1 型）导致的动物源性感染<sup>1</sup>

- 在鸟类中具有高传染性；非洲、亚洲和中东地区人群长时间密切接触感染鸟类后，发生了散发性病例。人际传播非常罕见<sup>1</sup>
- 人类的临床表现多样，轻微结膜炎、多个器官受累的严重呼吸系统疾病都可出现<sup>2</sup>

## 临床分类

- 美国 CDC 的病例定义
  - 用于指导治疗<sup>3</sup>
    - 确诊病例
      - 在 CDC 实验室或 CDC 认证的公共卫生实验室，使用 CDC 批准的方案或 FDA 批准的 H5N1 专用检测方法确认感染
    - 疑似病例
      - 符合暴露标准的患者出现流感样疾病，并且
      - 使用实时逆转录聚合酶链反应检测甲型流感为阳性、H1 为阴性、H1pdm09（常见的病毒表型）为阴性、H3 为阴性，并且无法确定病毒亚型
    - 观察病例
      - 符合暴露标准的患者出现流感样疾病，并且
      - 无确诊性检测结果或确诊性检测结果待定
  - CDC 暴露标准<sup>3</sup>
    - 在发病 10 天内前往出现人类 H5N1 病例的地区或已知动物之间传播病毒的地区，或
    - 实验室内发生 H5N1 无防护暴露
    - 近期密切接触 10 天内发病的确诊或疑似 H5N1 感染患者
      - 密切接触定义为感染者患病期间（包括发病前一天到疾病治愈时），距离确诊或疑似 H5N1 感染者 2 米以内
      - 包括下列人群：

- 治疗确诊或疑似患者的医务人员
- 确诊或疑似患者的家庭成员
- 确诊或疑似患者的共同居住者或过夜者
- 其他相似的密切接触者

## 诊断

### 临床表现

### 病史

- 暴露史（根据 CDC 暴露标准）
  - 10 天内前往出现人类 H5N1 病例的地区或动物之间传播病毒的地区，或<sup>3</sup>
  - 密切接触（10 天内）确诊或疑似 H5N1 感染患者，或<sup>3</sup>
  - 实验室内发生 H5N1 无防护暴露<sup>3</sup>
- 潜伏期通常≤7 天，但是经常只有 2~5 天<sup>4</sup>
- 早期出现流感样症状，但可能伴有更严重的下呼吸道表现以及意识改变和癫痫发作
  - 就诊时的典型症状（可见于大多数病例）包括：<sup>5</sup>
    - 发热（通常高于 38℃）
    - 咳嗽和/或咳痰（可能为血性）
    - 呼吸困难
  - 疾病早期常见胃肠道症状
    - 水样泻、呕吐和腹痛<sup>5</sup>
  - 上呼吸道症状不太常见<sup>5</sup>
    - 流涕和咽痛
  - 肌痛
  - 其他不太常见的症状

- 声音嘶哑
- 胸痛<sup>5</sup>
- 头痛
- 鼻衄
- 便秘

### 体格检查

- 体征，按出现频率降序排列
  - 呼吸窘迫的体征<sup>6</sup>
    - 呼吸急促
    - 双肺吸气性啰音<sup>6</sup>
    - 心动过速
  - 精神状态改变
  - 活动性癫痫发作
  - 牙龈出血<sup>5</sup>
  - 结膜充血

### 病因和危险因素

#### 病因

- H5N1 感染
  - 通过接触感染鸟类或家禽发生人类感染<sup>7</sup>
  - 罕见情况下，长时间与重病患者密切接触可能导致人际传播

#### 危险因素

#### 年龄

- 89%的病例小于 40 岁<sup>8</sup>

- 52%的病例小于 20 岁<sup>8</sup>
- 10~19 岁患者的病死率最高，可达 76%<sup>8</sup>
- 50 岁以上患者的病死率最低，可达 40%<sup>8</sup>

#### 性别

- 女性并发症发生率更高的原因是近期疾病爆发期间女性的职业暴露增加<sup>9</sup>
  - 收入 ICU：可能性增加 3.7 倍<sup>9</sup>
  - 肺炎：可能性增加 3.03 倍<sup>9</sup>
  - 需要呼吸机支持：可能性增加 2.94 倍<sup>9</sup>
  - 死亡：可能性增加 1.75 倍<sup>9</sup>

#### 其他危险因素

- 前往或居住在疫病流行地区，风险按降序排列：<sup>8</sup>
  - 越南
  - 印度尼西亚
  - 泰国
  - 埃及
  - 中国
  - 土耳其
  - 阿塞拜疆
  - 柬埔寨
  - 伊拉克
- 最常见的危险因素是在出现症状前一周处理患病或死亡的家禽<sup>4</sup>
  - 大多数患者因饲养家禽导致感染<sup>4</sup>
- 不太常见的危险因素<sup>4</sup>

- 屠宰鸟类
- 拔鸟类羽毛
- 烹饪家禽（含清洗、切割等）
- 进食生的或未煮熟的家禽

### 实验室及辅助检查

#### 主要诊断工具

- 美国 CDC 的暴露标准（患者必须符合 1 项标准）<sup>3</sup>
  - 在发病 10 天内前往发现人类 H5N1 病例的地区或已知动物种群中发生病毒流行的地区，或
  - 在发病 10 天内密切接触（2 米内）仍在患病（从发病前一天直到疾病治愈）的确诊或疑似 H5N1 病例，或者
  - 实验室内发生 H5N1 活病毒的无防护暴露
- 如果符合 H5N1 暴露标准，可诊断为疑似病例<sup>10</sup>
  - 根据发现流感样疾病（和非典型特征）并对正确采集的呼吸道、支气管肺泡或气管内抽吸液检测进行确诊
    - 由于支气管镜采集抽吸液的微生物检出率高于鼻气管或气管内抽吸物，因此下呼吸道感染患者可能需要使用支气管镜采集抽吸液进行分析
  - 对抽吸液进行实时逆转录聚合酶链反应检测 H5N1 是唯一可以确诊的检查；H5N1 患者进行甲型流感快速检测呈现阳性结果
- CDC 推荐临床医生在怀疑患者感染 H5N1 时，应通知所在州的卫生部门<sup>10</sup>
  - 首先将标本（即，呼吸道、支气管肺泡或气管内抽吸液）发送至州或地方公共卫生实验室（而非 CDC），在这些实验室使用 FDA 批准的实时逆转录聚合酶链反应进行检测
  - 如果标本检测结果为阳性，应立即通知 CDC 并将标本送至 CDC 进行确诊
- 所有疑似 H5N1 感染患者都进行胸部 X 线检查<sup>11</sup>
- 如怀疑继发其他社区获得性肺炎，要进行相关肺炎评估检查，包括：

- 血液培养
- 痰液革兰染色和培养
- 胸腔积液检测（如有胸腔积液）
- 尿液抗原检测

### 实验室检查

- 人类流感实时逆转录聚合酶链反应诊断检测<sup>10</sup>
  - 发病后尽快采集标本，最好在 7 天内
    - 如果可能，至少连续 2 天从同一患者的不同部位采集多个呼吸道标本，增加检出 H5N1 的可能性
  - 在发病早期，提供鼻咽拭子、鼻腔抽吸液或冲洗液，或将 2 个拭子（例如，鼻咽和口咽拭子）插入一个含有病毒运输介质的小瓶中
  - 如果出现下呼吸道症状，对支气管肺泡或气管内抽吸液进行检测
  - 将标本置于无菌的病毒运输介质；立即使用冰袋冷藏或放入 4℃ 的冰箱
    - 如果在 72 小时内检测标本，应在 4℃ 保存标本（2~8℃）并使用制冷剂凝胶袋运输
    - 如果不在 72 小时内检测标本，应在 -70℃ 或低于 -70℃ 冷冻保存标本，并使用干冰运输
  - 发现 H5N1 亚型流感病毒可以确诊

### 影像学检查

- 胸部 X 线检查**操作性检查**

### 支气管肺泡灌洗

#### 一般说明

- 将纤维支气管镜通过鼻腔或口腔，沿气管进入肺部
- 直接观察肺组织

- 将无菌盐水注入肺内，然后吸出并进行分析

#### 适应证

- 需要采集深部分泌物进行分析和致病微生物鉴定的严重下呼吸道感染，气管内抽吸液无法提供足够取样进行检测
- 对气管和肺泡组织进行观察

#### 禁忌证

- 操作过程中无法进行通气支持的患者
- 血流动力学不稳定

#### 结果解读

- 通过实时逆转录聚合酶链反应检测，在支气管抽吸液中检出 H5N1 可以确诊<sup>10</sup>

#### 气管内抽吸

##### 一般说明

- 通过气管插管缓慢滴入少量盐水；抽吸液体进行检查<sup>12</sup>
- H5N1 感染患者通常已经插管并进行通气治疗

#### 适应证

- 已插管的下呼吸道感染患者<sup>10</sup>

#### 禁忌证

- 病情不稳定的患者（例如，近期发生心肌梗死、存在不稳定心绞痛）<sup>13</sup>

#### 结果解读

- 应用实时逆转录聚合酶链反应检测，在抽吸液中检出 H5N1 可以确诊<sup>10</sup>

#### 鉴别诊断

##### 最常见

- 细菌性肺炎



- 可出现与 H5N1 相似的呼吸系统症状和发热，但是严重程度较低
- 可导致 CBC 中的白细胞计数升高（大于 11000/ml）；而 H5N1 患者则呈现白细胞减少、淋巴细胞减少和血小板减少的趋势
- 细菌性肺炎患者的胸部 X 线检查经常可见肺叶实变和胸腔积液
- 痰液革兰染色培养通常可以诊断细菌性肺炎
- 季节性流感（相关疾病：[流行性感冒](#)）
  - 出现与 H5N1 相似的症状（例如，发热、肌痛、头痛、咽痛、咳嗽、流涕），但是通常更轻微并且发生于每年的发作期
  - 患者通常无鸟类或家禽接触史
  - 无胃肠道症状
  - 快速流感诊断检测结果通常为阳性；如果需要，可使用实时逆转录聚合酶链反应检测与 H5N1 进行鉴别
- 呼吸道合胞病毒（相关疾病：[呼吸道合胞病毒感染](#)）
  - 呼吸系统症状与流感相似，通常会出现喘息
  - 更多见于儿童，但是任何年龄都可发病，特别是免疫功能低下患者
  - 快速呼吸道合胞病毒抗原检测可以鉴别

不常见

- 禽流感：H7N9
  - 症状和危险因素相同，但是中国以外尚无报告病例
  - H7N9 的实时逆转录聚合酶链反应检测可以鉴别

## 治疗

### 治疗目标

- 预防 H5N1 导致的严重并发症和死亡
- 预防 H5N1 扩散至无症状家庭或确诊及疑似病例的家庭接触者<sup>14</sup>

## 住院及转诊

### 入院标准

因为病程进展迅速，WHO 建议所有患病初期患者住院治疗，以便在临床病情稳定前监测临床状态<sup>15</sup>

### ICU 收治标准

- 补充吸氧后呼吸道症状仍然加重，尤其是需要进行气管插管和通气支持的患者
- 血流动力学不稳定
- 出现单器官或多器官衰竭

### 推荐转诊专科医生

- 如果补充吸氧后患者的呼吸状态仍然恶化，请重症监护科医生会诊，为有创呼吸支持做好准备
- 对于所有疑似、可能或已确诊的 H5N1 感染患者，需要传染科医生会诊

## 治疗方法

### 住院患者<sup>15</sup>

- 评估呼吸和血流动力学状态
  - 通过鼻导管或面罩开始补充吸氧，维持在 SaO<sub>2</sub> 90%以上
    - 建议使用有创正压通气进行早期干预，使用肺保护性低压和低潮气量通气来预防气压伤
  - 维持限制性液体管理
- 因为气溶胶传染的风险，应进行正确的感染防控<sup>16</sup>
  - 使用防护口罩（N95、FFP2 或等效产品）、护目镜、防护服、手套、空气传播预防措施或负压室
- 尽快开始抗病毒治疗，口服或肠道内给予奥司他韦<sup>17</sup>
  - 重症患者不推荐使用吸入性扎那米韦，因为缺乏证实性数据
  - 静脉注射帕拉米韦治疗住院患者的疗效数据不足

- 由于疑似或已知的胃潴留、吸收不良或胃肠道出血，而无法耐受或吸收口服或肠内奥司他韦的患者，应考虑使用静脉注射帕拉米韦或试验性静脉注射扎那米韦
- 对出现肺炎的疑似或可能 H5N1 感染患者，指南推荐在获得痰液和培养结果之前，使用社区获得性肺炎的经验性治疗方案治疗数天<sup>15</sup>
  - 典型的经验性抗生素应包括作用于呼吸系统的氟喹诺酮类抗生素，或联合使用  $\beta$  内酰胺药物和大环内酯类药物<sup>18</sup>
    - 如果胸部 X 线检查未见肺炎并且没有肺炎的临床适应证，不应使用抗菌药物进行预防性治疗<sup>15</sup>

#### 门诊治疗

- 推荐使用奥司他韦，用于严重、进行性或复杂性疾病患者的门诊治疗<sup>17</sup>
- 其他门诊患者可以使用口服奥司他韦、吸入性扎那米韦或静脉注射帕拉米韦<sup>17</sup>

#### 其他暴露<sup>17</sup>

- 奥司他韦抗病毒治疗用于以下情况：
  - 确诊或疑似病例的无症状的家庭成员或密切接触的家庭成员
  - 实验室内无防护暴露者

#### 药物治疗

- 抗病毒药物<sup>15</sup>
  - 神经氨酸酶抑制剂<sup>15</sup>
    - 奥司他韦
      - 超说明书使用
      - 主要推荐的抗病毒治疗药物，特别是重症患者<sup>15</sup>
      - 磷酸奥司他韦口服混悬剂：婴儿：按体重一次 3 mg/kg，口服，每日 2 次，持续 5 天；重症住院患者或免疫功能低下患者可以考虑使用更长的疗程（例如，10 天）。对于 9~11 个月的婴儿，美国儿科学会（AAP）推荐每次给药 3.5 mg/kg，口服，每日 2 次。

- 磷酸奥司他韦口服混悬剂；体重 $\leq 15$  kg的儿童：一次 30 mg，口服，每日 2 次，持续 5 天；重症住院患者或免疫功能低下患者可以考虑使用更长的疗程（例如，10 天）。
- 磷酸奥司他韦口服混悬剂；体重 16~23 kg 的儿童：一次 45 mg，口服，每日 2 次，持续 5 天；重症住院患者或免疫功能低下患者可以考虑使用更长的疗程（例如，10 天）。
- 磷酸奥司他韦口服混悬剂；体重 24~40 kg 的儿童：一次 60 mg，口服，每日 2 次，持续 5 天；重症住院患者或免疫功能低下患者可以考虑使用更长的疗程（例如，10 天）。
- 磷酸奥司他韦口服混悬剂；体重大于 40 kg 的儿童和青少年：一次 75 mg，口服，每日 2 次，持续 5 天；重症住院患者或免疫功能低下患者可以考虑使用更长的疗程（例如，10 天）。
- 磷酸奥司他韦口服混悬剂；成人：一次 75 mg，口服，每日 2 次，持续 5 天；重症住院患者或免疫功能低下患者可以考虑使用更长的疗程（例如，10 天）。
- 下呼吸道感染的免疫抑制患者（即，干细胞移植受者）和重症患者，推荐使用更大剂量（例如，一次 150 mg，每日 2 次），持续 10 天<sup>17</sup>
- 等待实验室检测结果时，也要及时使用奥司他韦<sup>17</sup>
- 即便发病已超过 48 小时，仍然应该使用奥司他韦治疗<sup>17</sup>
- 危重症患者可以通过口胃管或鼻胃管给予奥司他韦<sup>17</sup>
- 帕拉米韦<sup>17</sup>
  - 适用于口服或肠内给予奥司他韦治疗无效的重症患者
  - 帕拉米韦注射液；新生儿：按体重一次 6 mg/kg，静脉注射，每日 1 次，持续 5 天，作为无法耐受或吸收奥司他韦的患者的替代方案。重症住院患者或免疫功能低下患者可以考虑使用更长的疗程（例如，10 天）。
  - 帕拉米韦注射液；30~90 天的婴儿：按体重一次 8 mg/kg，静脉注射，每日 1 次，持续 5 天，作为无法耐受或吸收奥司他韦的患者的替代方案。

重症住院患者或免疫功能低下患者可以考虑使用更长的疗程（例如，10天）。

- 帕拉米韦注射液； >180天的婴儿和≤5岁的儿童：按体重一次 10~12 mg/kg，静脉注射，每日 1 次，持续 5 天，作为无法耐受或吸收奥司他韦的患者的替代方案。重症住院患者或免疫功能低下患者可以考虑使用更长的疗程（例如，10天）。
- 帕拉米韦注射液； ≥6岁的儿童和青少年：按体重一次 10 mg/kg（最大剂量为 600 mg/次），静脉注射，每日 1 次，持续 5 天，作为无法耐受或吸收奥司他韦的患者的替代方案。重症住院患者或免疫功能低下患者可以考虑使用更长的疗程（例如，10天）。
- 帕拉米韦注射液； 成人：一次 600 mg，静脉注射，每日 1 次，持续 5 天，作为无法耐受或吸收奥司他韦的患者的替代方案。重症住院患者或免疫功能低下患者可以考虑使用更长的疗程（例如，10天）。
- 扎那米韦
  - 不推荐用于治疗有基础气道疾病的患者<sup>17</sup>
  - 可用于治疗门诊患者<sup>17</sup>
  - 因为缺少数据，不适用于治疗重症患者<sup>17</sup>
  - 扎那米韦吸入粉剂； 7~17岁的儿童和青少年：一次 10 mg，经口吸入，每 12 小时一次，持续 5 天。
  - 扎那米韦吸入粉剂； 成人：一次 10 mg，经口吸入，每 12 小时一次，持续 5 天。

#### 非药物和支持性治疗

- 因为呼吸功能障碍和缺氧，大多数住院患者需要吸氧治疗<sup>15</sup>
  - 使用面罩（而非鼻导管）进行高流量吸氧（10 L/分钟）
  - 使用脉搏血氧仪进行监测
  - 维持氧饱和度 90%以上

## 特殊人群

- 使用奥司他韦治疗妊娠患者，抗病毒药物剂量与非妊娠患者相同<sup>19</sup>

## 并发症和预后

### 并发症

- 延迟就诊患者的并发症通常更严重
- 肺炎
  - 大多数 H5N1 感染患者就诊时可出现肺炎的影像学证据<sup>15</sup>
  - 通常会导致急性呼吸窘迫综合征和死亡<sup>20</sup>
  - 在明确肺炎病因之前，按照社区获得性肺炎治疗指南进行经验性抗生素治疗；无肺炎证据的患者，不推荐使用抗生素进行预防性治疗<sup>15</sup>
- 急性呼吸窘迫综合征
  - 肺部损伤或感染可能导致肺部出现危及生命的炎性病程<sup>21</sup>
  - 急性呼吸窘迫综合征通常是死亡的前兆，死亡率可达 40%<sup>20</sup>
  - 不要使用大剂量皮质类固醇激素预防急性呼吸窘迫综合征，因为皮质类固醇无效并且会增加 H5N1 患者发生机会性感染的风险<sup>15</sup>
- 脓毒症休克
  - 伴循环、细胞/代谢功能障碍的脓毒症患者的死亡风险更高<sup>22</sup>
  - 严密监测血压，如充分液体复苏后患者血压仍然降低，应开始抗脓毒症休克治疗
- 多器官功能障碍<sup>20</sup>
  - 经常由脓毒症休克导致，主要累及肺部、肾脏和肝脏
  - 通常是 H5N1 患者死亡的前兆
- 继发性感染（细菌性和真菌性）
  - 不太常见的并发症；可能导致较高的发病率和死亡率

- 脑炎<sup>4</sup>
  - 罕见，但可能为死亡前兆
  - 尚不清楚是否由 H5N1 病毒感染、H5N1 炎症反应或其他感染（例如，继发性细菌性肺炎）导致

- 死亡

### 预后

- 预后不良，死亡率为 60%<sup>23</sup>

### 筛查和预防

#### 预防

- 一般人群应避免：<sup>24</sup>
  - 接触患病或死亡家禽，特别是 H5N1 大流行的国家
  - 接触野生或家养鸟类的粪便
  - 在 H5N1 大流行国家，无防护接触可能被野生或家养鸟类的粪便和其他分泌物的土壤、水、笼子、工具和其他媒介感染
  - 前往禽流感已导致鸟类和人类发病的国家的家禽农场和鸟类市场
  - 在 H5N1 流行国家，饮用或接触污染的水（可能含有感染鸟类粪便的淡水）
- 确诊或疑似病例的无症状接触者<sup>14</sup>
  - 公共卫生人员会尝试追踪先证病例的所有明确接触者
  - 密切接触者需要监测 10 天，观察体温是否  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  或出现任何新发的呼吸系统症状
    - 评估出现发热或症状的患者，并检测 H5N1
  - 使用抗病毒药物对无症状密切接触者进行预防性治疗<sup>14</sup>
    - 如果为高风险（明确传播风险），应使用抗病毒药物进行预防性治疗
    - 如果为中等风险（未知传播风险），可考虑使用抗病毒药物进行预防性治疗

- 如果为低风险（不太可能传播），不常规推荐进行预防性治疗
  - 最好在暴露 48 小时内开始预防性治疗
  - 建议口服使用治疗剂量的奥司他韦或吸入性扎那米韦（每日 2 次），替代常规的预防性治疗剂量
  - 疗程 5 天（限时性、非持续性暴露）；如果持续暴露（例如，家庭暴露），建议治疗 10 天
- 实验室内的无防护暴露<sup>14</sup>
    - 实验室环境中的无防护暴露人员可能发生高风险或中等风险暴露，应根据具体情况评估
      - 如果为高风险（明确传播风险），应使用抗病毒药物进行预防性治疗
      - 如果为中等风险（未知传播风险），可考虑使用抗病毒药物进行预防性治疗
  - H5N1 疫苗<sup>25</sup>
    - 美国国家流感疫苗储备包括了针对不同 H5N1 病毒株的 4 种疫苗
    - 尚无商用疫苗
    - 美国储备这些疫苗以供发生病毒变异和大流行的可能事件时使用

#### 参考文献

- 1: Loeffelholz MJ: Avian influenza A H5N1 virus. Clin Lab Med. 30(1):1-20, 2010
- 2: Hui DS et al: Emerging respiratory tract viral infections. Curr Opin Pulm Med. 21(3):284-92, 2015. doi: 10.1097/MCP.000000000000153
- 3: CDC: Interim Guidance on Case Definitions for Investigations of Human Infection with Highly Pathogenic Avian Influenza A (H5N1) Virus in the United States. CDC website. Updated January 26, 2016. Accessed December 13, 2019. <http://www.cdc.gov/flu/avianflu/h5n1/case-definitions.htm>
- 4: Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus et al: Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. N Engl J Med. 358(3):261-73, 2008
- 5: Hui DS: Review of clinical symptoms and spectrum in humans with influenza A/H5N1 infection. Respirology. 13 Suppl 1:S10-3, 2008



- 
- 6: Beigel JH et al: Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med.* 353(13):1374-85, 2005
  - 7: Watanabe Y et al: The changing nature of avian influenza A virus (H5N1). *Trends Microbiol.* 20(1):11-20, 2012. doi: 10.1016/j.tim.2011.10.003
  - 8: Update: WHO-confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) infection, 25 November 2003–24 November 2006. *Weekly Epidemiological Record.* 82(6):41-8, 2007. WHO website. Accessed September 4, 2018. <http://www.who.int/wer/2007/wer8206.pdf>
  - 9: Mertz D et al: Populations at risk for severe or complicated avian influenza H5N1: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 9(3): e89697, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0089697
  - 10: CDC: Interim Guidance for Specimen Collection, Processing, and Testing for Patients with Suspected Infection with Novel Influenza A Viruses Associated with Severe Disease in Humans. CDC website. Updated January 26, 2016. Accessed December 13, 2019. <http://www.cdc.gov/flu/avianflu/h7n9/specimen-collection.htm>
  - 11: Bay A et al: Radiological and clinical course of pneumonia in patients with avian influenza H5N1. *Eur J Radiol.* 61(2):245-50, 2007
  - 12: Cook D et al: Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 117(4 Suppl 2):195S-7S, 2000
  - 13: Meyer KC et al: An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease (online supplement). *Am J Respir Crit Care Med.* 185(9):1004-14, 2012.
  - 14: CDC: Interim Guidance on Follow-up of Close Contacts of Persons Infected with Novel Influenza A Viruses Associated With Severe Human Disease and on the Use of Antiviral Medications for Chemoprophylaxis. CDC website. Updated March 6, 2017. Accessed December 13, 2013. <http://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-av-chemoprophylaxis-guidance.htm>
  - 15: WHO. Clinical Management of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus. WHO website. Updated August 15, 2007. Accessed December 13, 2019. <https://www.who.int/influenza/resources/documents/ClinicalManagement07.pdf?ua=1>
  - 16: CDC: Interim Guidance for Infection Control Within Healthcare Settings When Caring for Confirmed Cases, Probable Cases, and Cases Under Investigation for Infection with Novel Influenza A Viruses Associated with Severe Disease. CDC website. Updated January 26, 2016. Accessed September 4, 2018. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-flu-infection-control.htm>
  - 17: CDC: Interim Guidance on the Use of Antiviral Medications for Treatment of Human Infections with Novel Influenza A Viruses Associated with Severe Human Disease. CDC website.



---

Updated May 26, 2016. Accessed December 13, 2019. <http://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-av-treatment-guidance.htm>

18: Metlay JP et al: Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 200(7):e45-e67, 2019

19: Fiore AE et al: Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 60(1):1-24, 2011

20: Infectious Diseases Society of America. (2015). Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus. IDSA website. Accessed September 4, 2018. <http://www.idsociety.org/HAN0360.aspx>

21: Matthay MA et al: The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 122(8):2731-40, 2012

22: Rhodes A et al: Surviving Sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 45(3):486-552, 2017

23: Western Pacific Regional Office of the World Health Organization: Avian Influenza A (H5N1) Weekly Update Number 384 (24 May 2013). WPRO-WHO website. Accessed September 4, 2018. [http://www.wpro.who.int/emerging\\_diseases/AIWeekly384.24May2013.pdf](http://www.wpro.who.int/emerging_diseases/AIWeekly384.24May2013.pdf)

24: de Jong MD et al: Avian influenza A (H5N1). *J Clin Virol.* 35(1):2-13, 2006

25: Chen WH et al: Safety, reactogenicity, and immunogenicity of inactivated monovalent influenza A(H5N1) virus vaccine administered with or without AS03 adjuvant. *Open Forum Infect Dis.* 1(3):ofu091, 2014