

I VIRUS DELL'INFLUENZA NELL'UOMO

POTENZA, 14. XI. 2009
Sala Inguscio

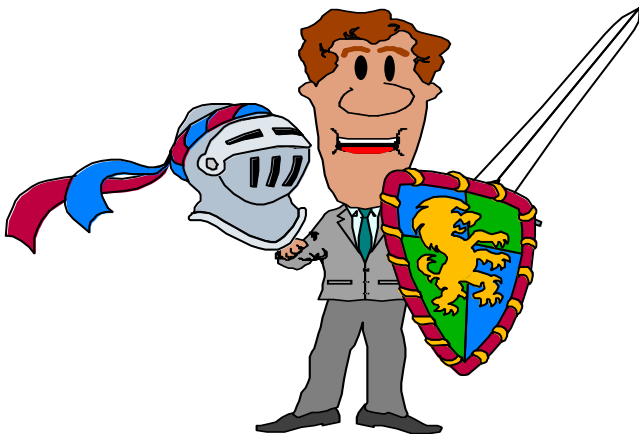
PROF. GIOVANNI RIZZO

Ordinario di Igiene della Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università di Bari

Malattie inf. a trasmissione aerea

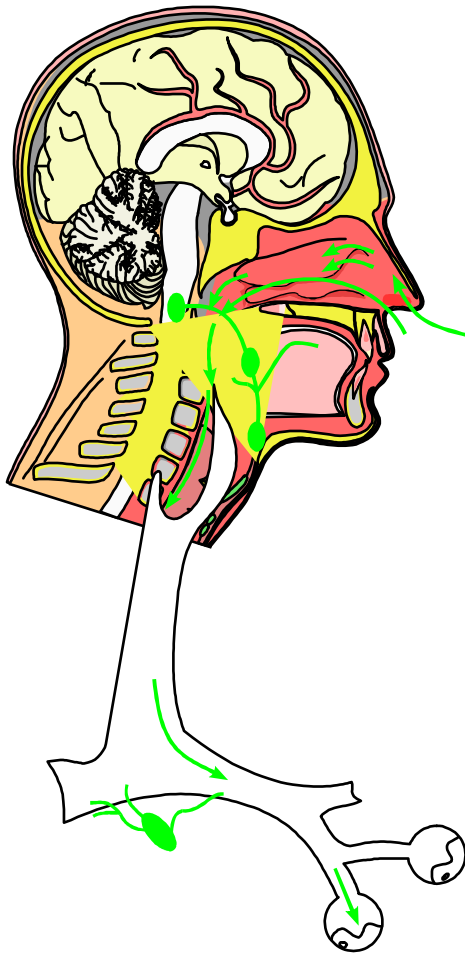
Condizioni predisponenti e favorenti

- Ospite:
 - stato immunitario
 - difese locali
- Ambiente:
 - densità della popolazione
 - occasioni di contagio
 - clima



PERCHE ' SI CHIAMA INFLUENZA ?

Come si trasmette l'influenza?



- ⌘ Il virus viene trasmesso tramite goccioline di saliva starnutando, tossendo o semplicemente parlando
- ⌘ E' altamente contagioso
- ⌘ I soggetti infetti sono contagiosi da pochi giorni prima e fino a 48-72 h successive alla comparsa dei sintomi
- ⌘ La trasmissione è facilitata dal contatto stretto

MODALITA' DI CONTAGIO dell'Influenza pandemica

- goccioline di aerosol che si formano quando un soggetto tossisce o starnuta nelle vicinanze di altre persone.
- necessità di un contatto stretto tra sorgente e soggetti sensibili
- Esempi di stretto contatto: baciare, abbracciare, condividere stoviglie e bicchieri, visita medica ecc..
- goccioline non rimangono a lungo nell'aria e pertanto agiscono
- **only a short distance (< 6 feet = 1,82 m) [nei nostri trattati di Igiene è riportata 2,5 m. , pari a 8 piedi , quale distanza di sicurezza quando si dorme nella stessa stanza]**
- Non risultano a rischio situazioni quali sedere di fronte ad un soggetto sintomatico in una sala d'aspetto o in un ufficio abbastanza ampio.
- **Contatto delle mani con superfici contaminate** è un'altra possibile fonte di trasmissione ma l'importanza di questa modalità di trasmissione non è certa.
- Anche la possibilità che il nuovo virus H1N1 possa penetrare per via congiuntivale o gastro-intestinale non è ben dimostrata, anche se, decorrendo con diarrea fino al 25% dei casi, non permette di escludere l'importanza di tale via di eliminazione..

PERIODO DI INCUBAZIONE E CONTAGIOSITA'.

Periodo di **incubazione dell' influenza :**

1--4 gg, con media di 2 giorni .

[WHO ha portato a 7 gg il periodo di sorveglianza sanit.]

Gli Adulti sono contagiosi dal giorno prima della comparsa dei sintomi fino a circa 5 giorni dopo l'inizio della malattia.

Tuttavia è noto che probabilità di isolare il virus dal rino-faringe sono molto ridotte dopo 72 h dall'insorgere della malattia.

I bambini possono emettere il virus fin dall'inizio del periodo di incubazione(1-4 gg) e rimanere contagiosi per 10 giorni

Soggetti gravemente immunocompromessi possono divenire portatori convalescenti (eliminare il virus per settimane o mesi)

I virus influenzali

Tipo	A	<u>sottotipi: H1N1, (H2N2), H3N2,</u> serbatoio: uomo (anatre, polli, suini) soggetto a <i>drift</i> (piccole) e <i>shift</i> (grandi modifiche) antigenici (H e/o N) epidemie diffuse e pandemie
Tipo	B	soggetto a <i>drift</i> antigenico serbatoio: uomo epidemie diffuse
Tipo	C	associato a casi sporadici o eventi epidemici minori

Pandemie influenzali nella storia

1174-75	probabilmente la prima epidemia influenzale documentata
1580	Europa, Africa e Nord America
1729-33	Europa, Russia e Nord e Sud America
1781-82	Europa, Russia, Cina, India, Nord America
1830-33	Europa, Russia, Cina, India, Nord America
1889-92	Tutti i Paesi
1900	Europa, Nord e Sud America, Australia

Pandemie influenzali del XX secolo

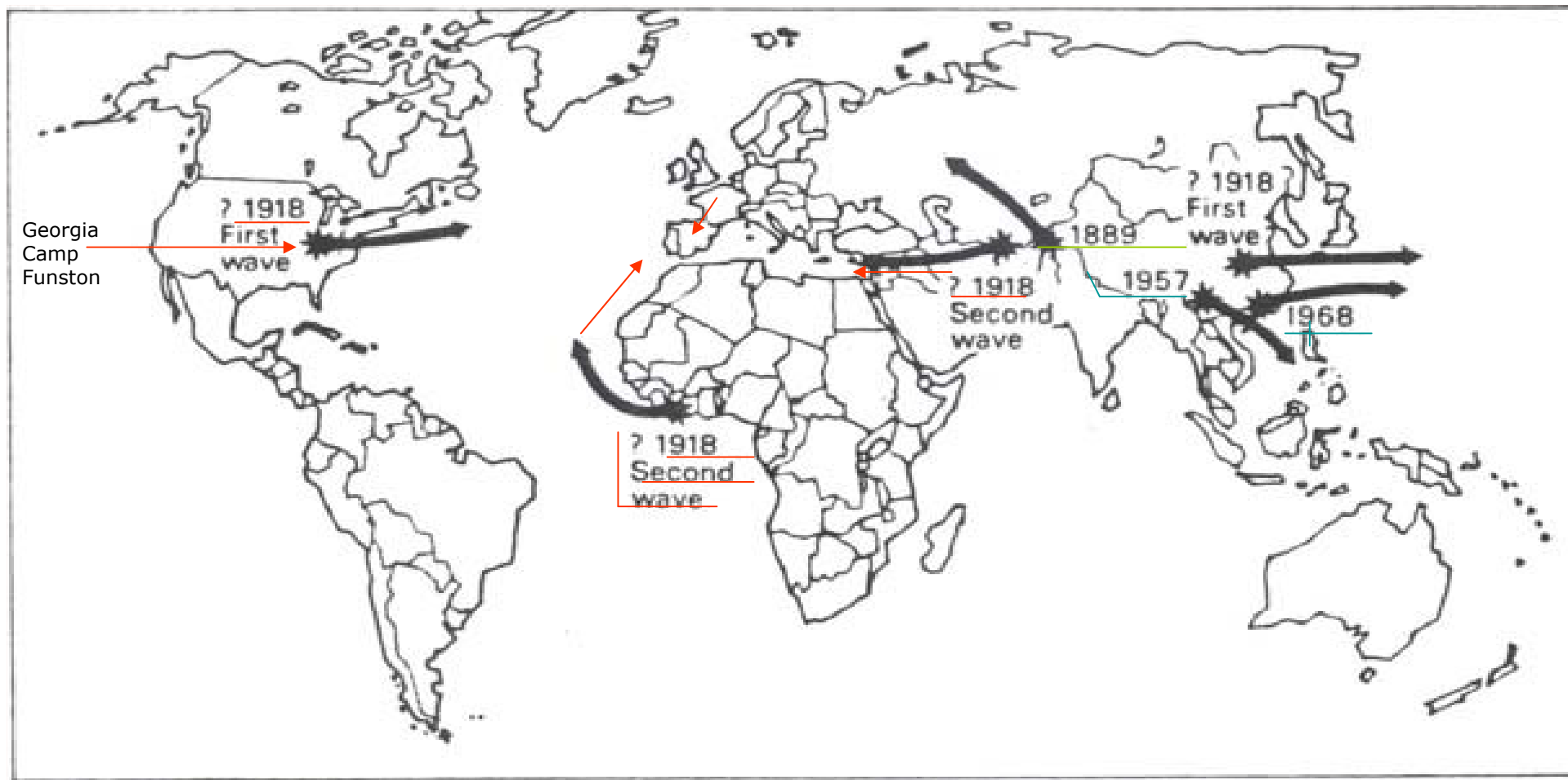
1918-20 “Spanish flu” (H1N1)

1957-58 “Asian flu” (H2N2)

1968-69 “Hong-Kong flu” (H3N2)

1977-78 “Russian flu” (H1N1)

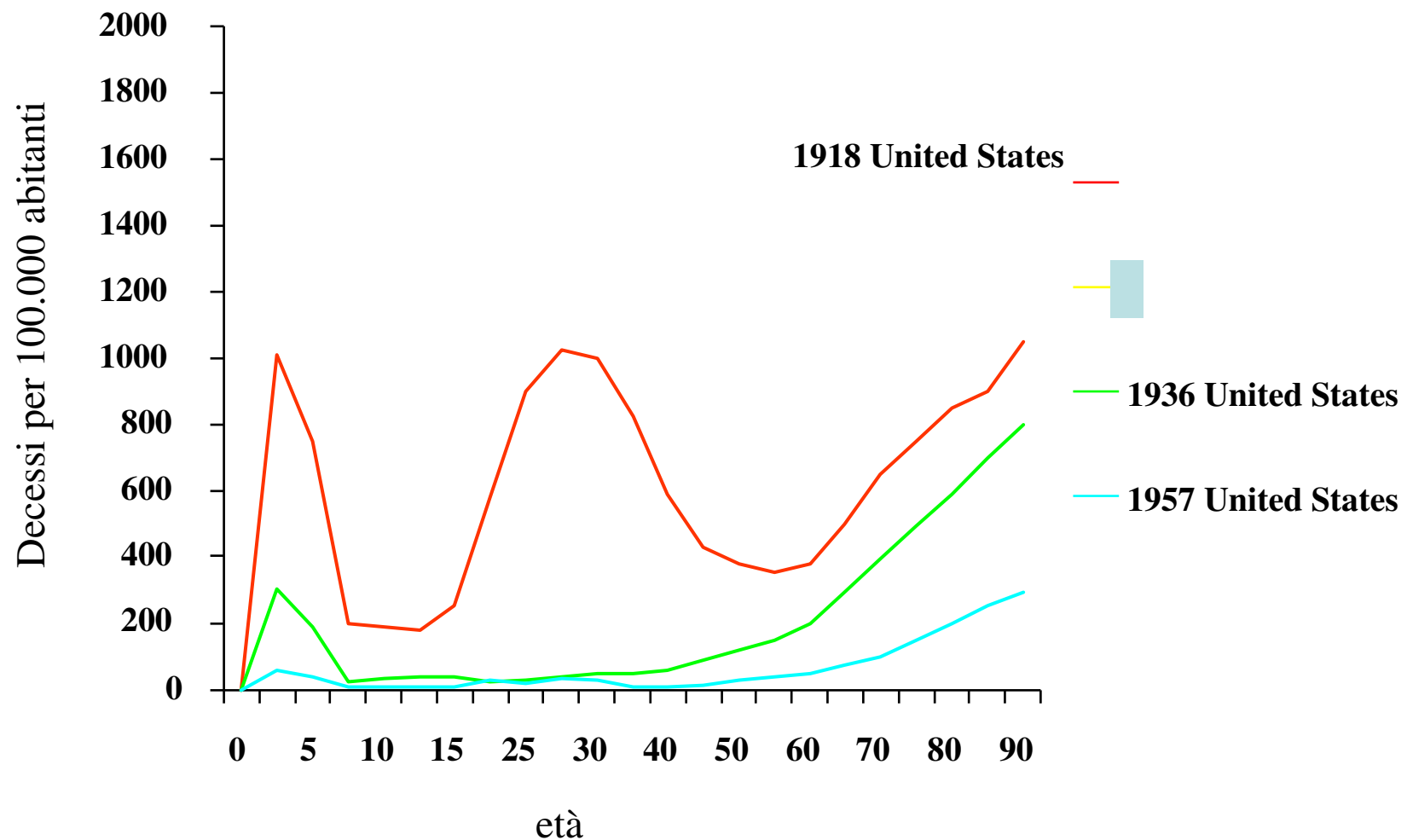
colpì soprattutto i nati dopo il 1957



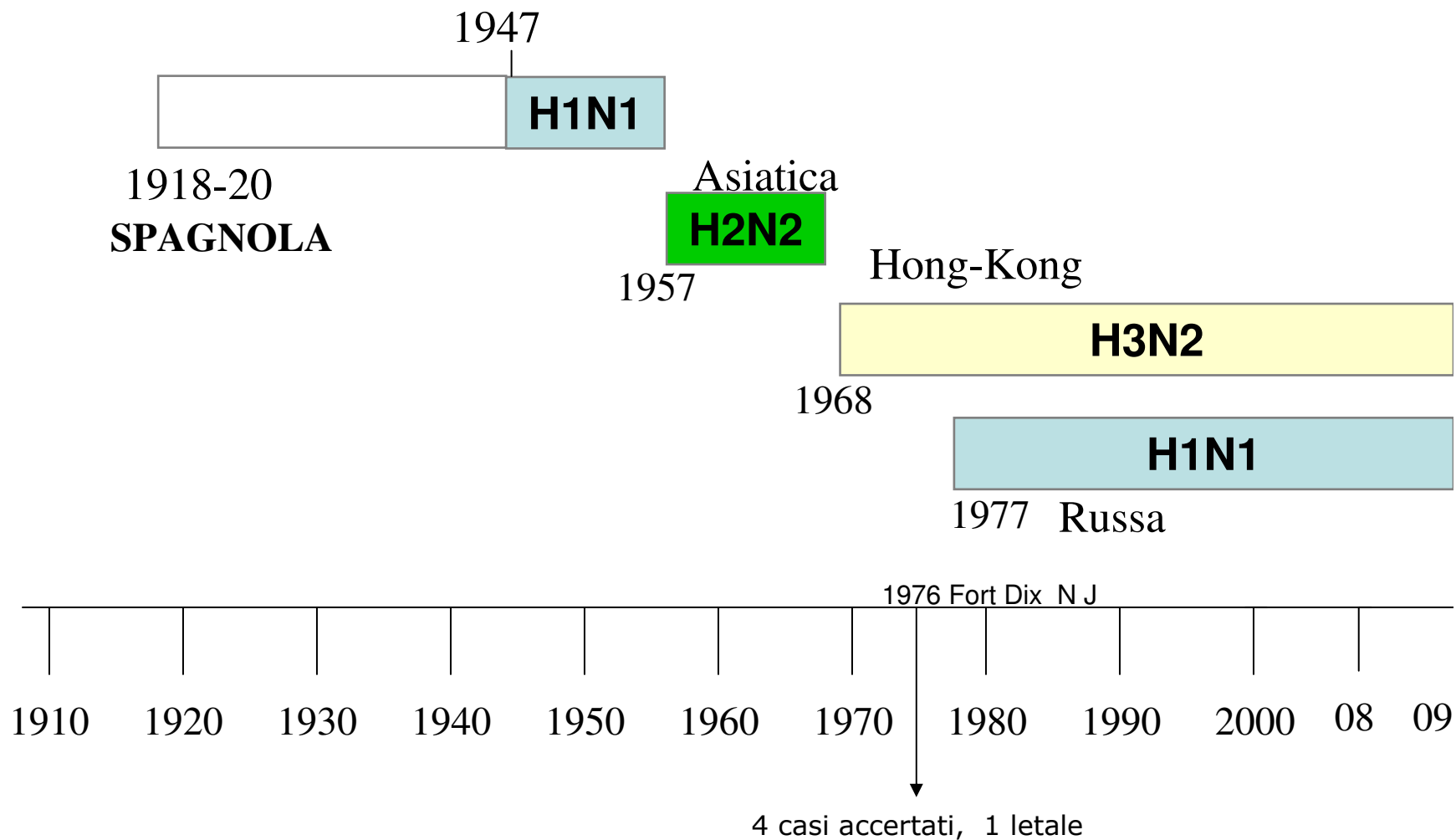
Pandemie influenzali del secolo XX



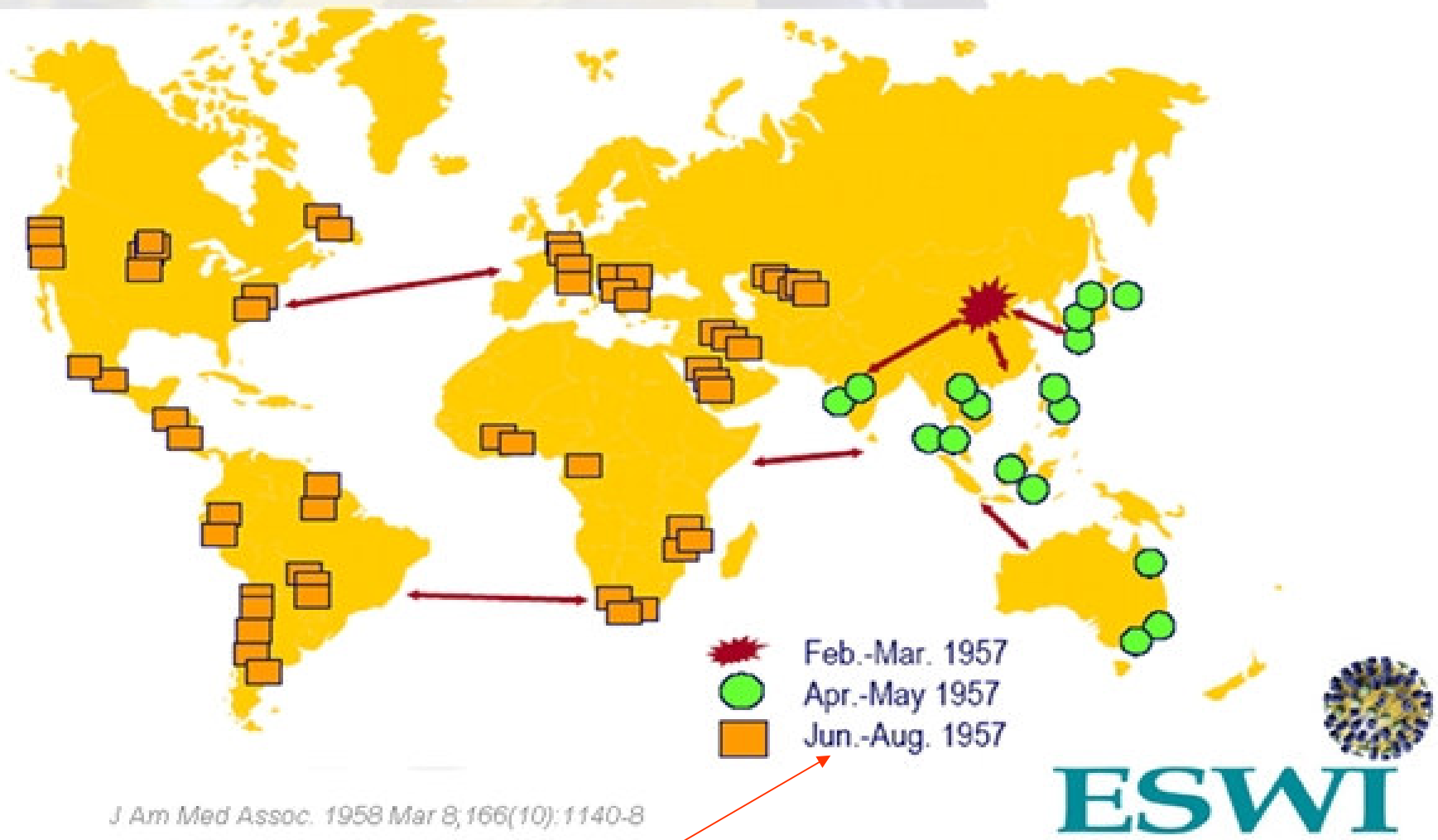
Tassi di mortalità relativi a diverse epidemie influenzali



Le pandemie influenzali del XX secolo



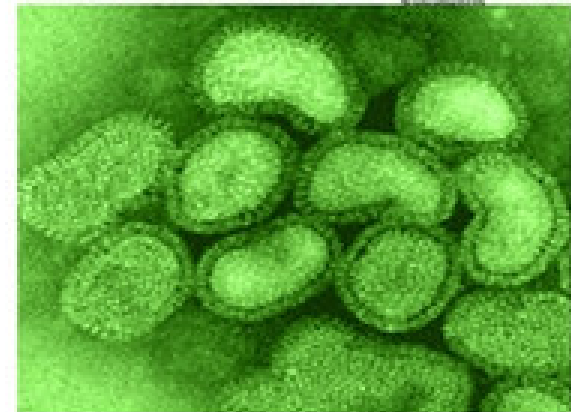
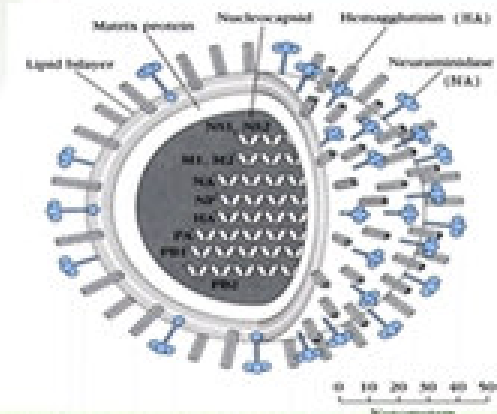
In 1957, pandemic influenza ASIATICA spread worldwide in 6 months

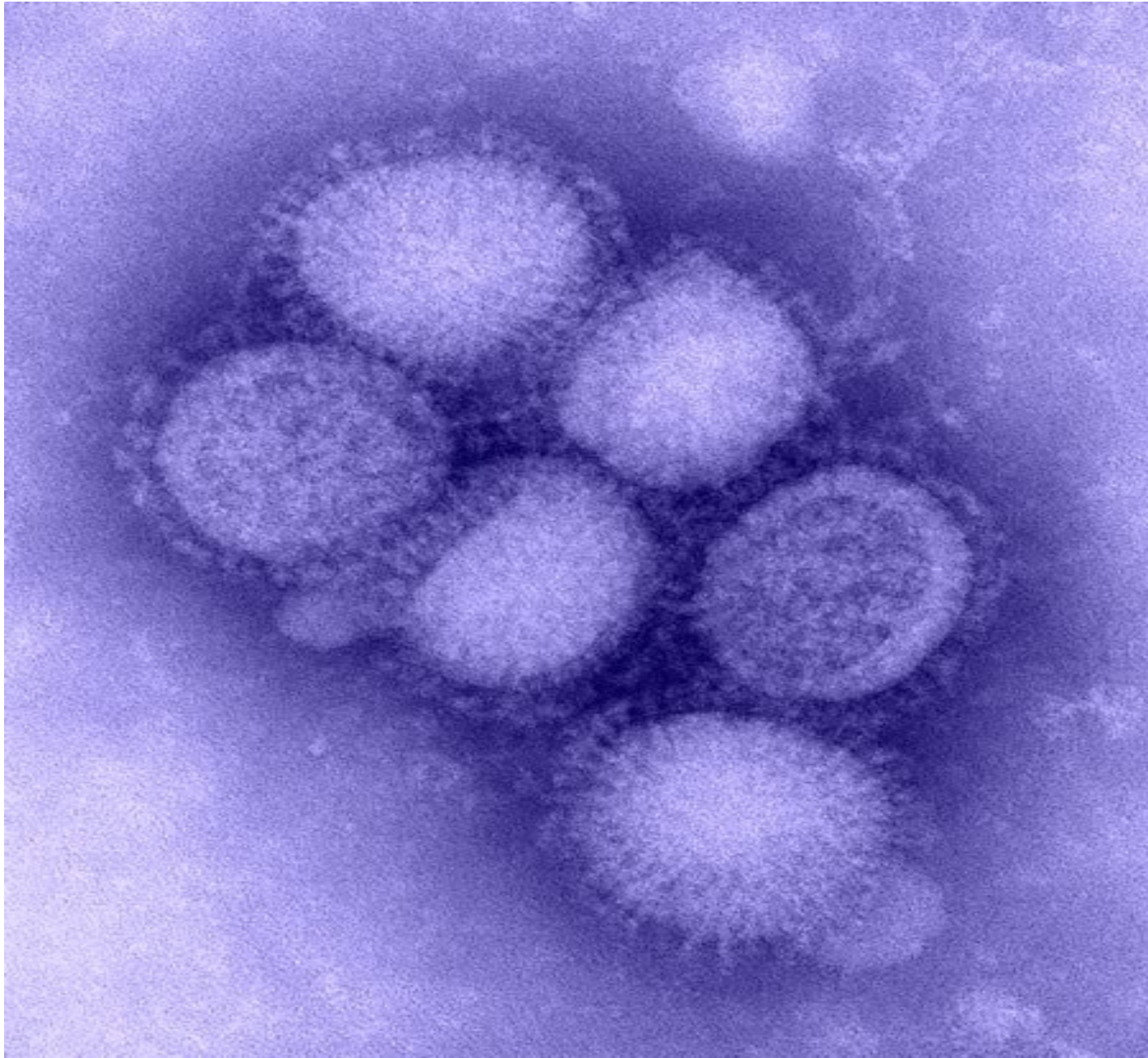


Influenza A viruses

- Subtype divisions of influenza A viruses made on basis of **HA (1-16)** and **NA (1-9)** antigens (*all found in migratory birds*)
- Genomic nucleic acid consists of **8 RNA segments**, allowing gene reassortment during mixed infection
- Virulence of influenza virus in birds depends on presence of series of **basic amino acids** adjacent to cleavage site of the HA polypeptide (**H5 and H7 subtypes only**)

Of the 144 total combinatorial possibilities, **only three HAs** and **two NAs**, in only 3 combinations (H1N1, H2N2, and H3N2), have ever been found in truly human-adapted viruses — a fact that suggests inherent limitations in host adaptation.





Swine H1N1

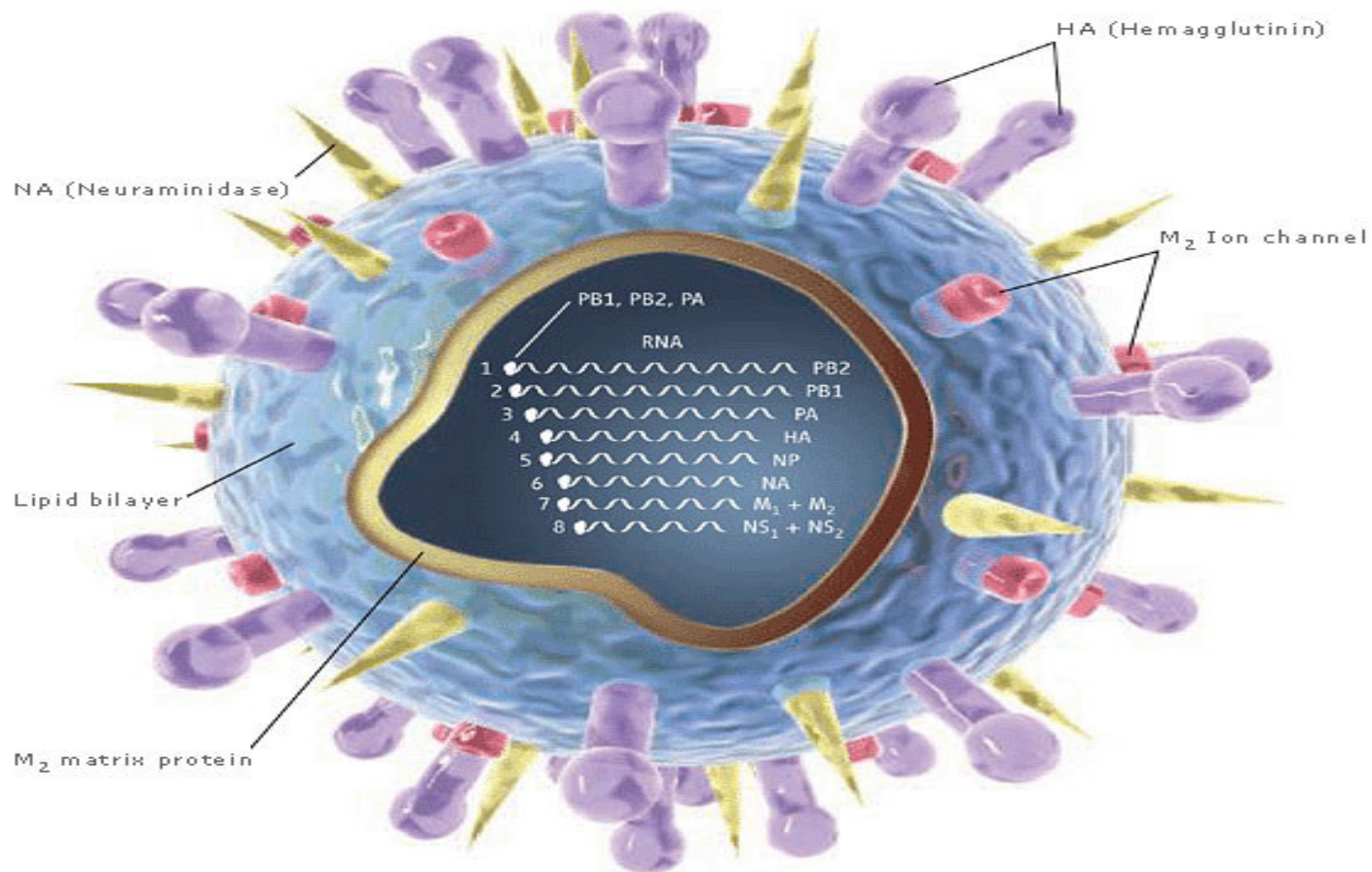


Illustration: Chris Bickel/Science. Reprinted with permission from Science Vol. 312, page 380 (21 April 2006) © 2006 by AAAS

STRUTTURA DI VIRUS FLU A

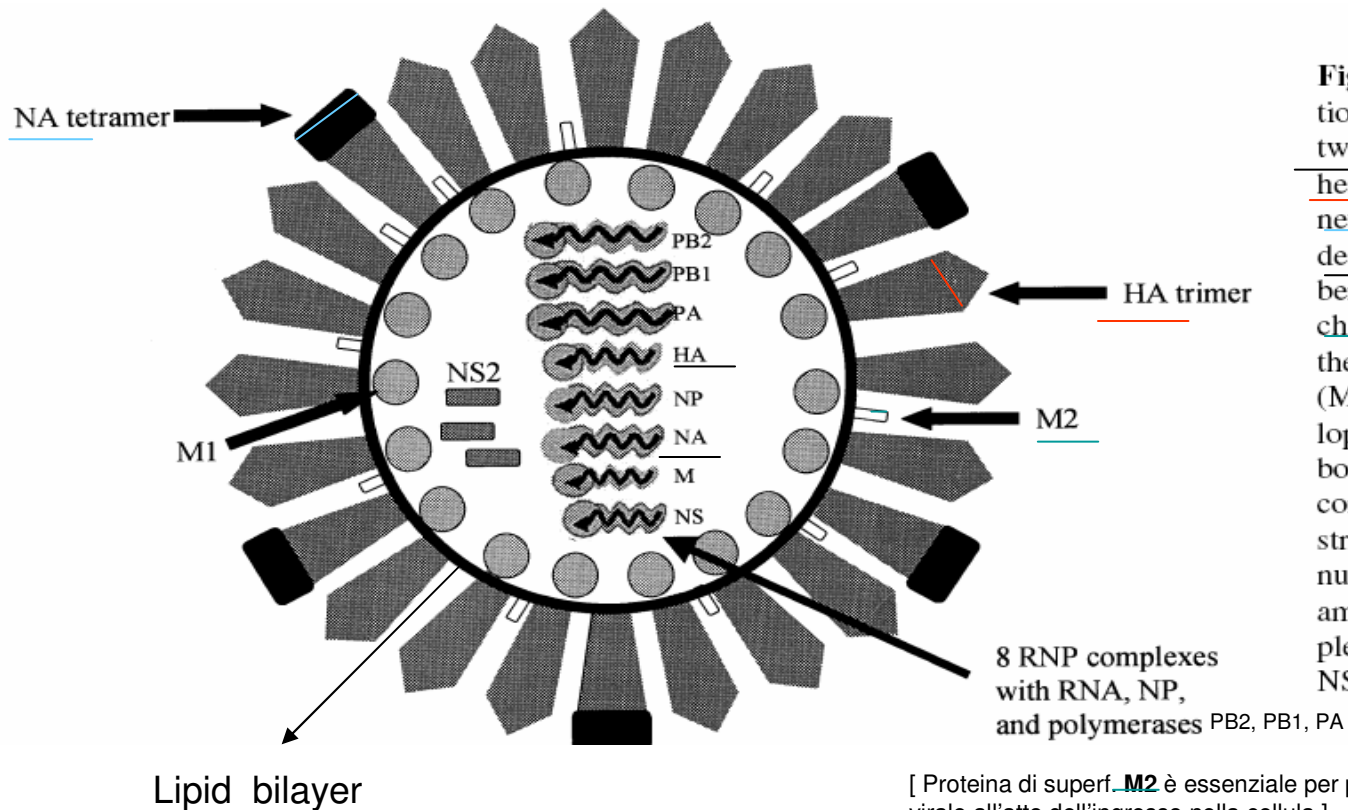


Fig. 1. Diagrammatic representation of an influenza A virus. The two major surface glycoproteins, hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA), are embedded in a lipid bilayer. Small numbers of the matrix 2 (M2) ion channel protein are inserted into the lipid envelope. The matrix 1 (M1) protein underlies the envelope and interacts with helical ribonucleoproteins (RNPs). RNPs consist of the eight negative-stranded RNA segments and nucleoprotein (NP) and small amounts of the polymerase complex (PB2, PB1, and PA) [20]. NS2, nonstructural protein 2.

[Proteina di superf. M2 è essenziale per permettere l'eliminaz. del rivestimento virale all'atto dell'ingresso nella cellula.]

[Genoma Virus B è costituito da 7 segmenti di RNA]



“ Influenza dei polli ” (virus A H5N1)

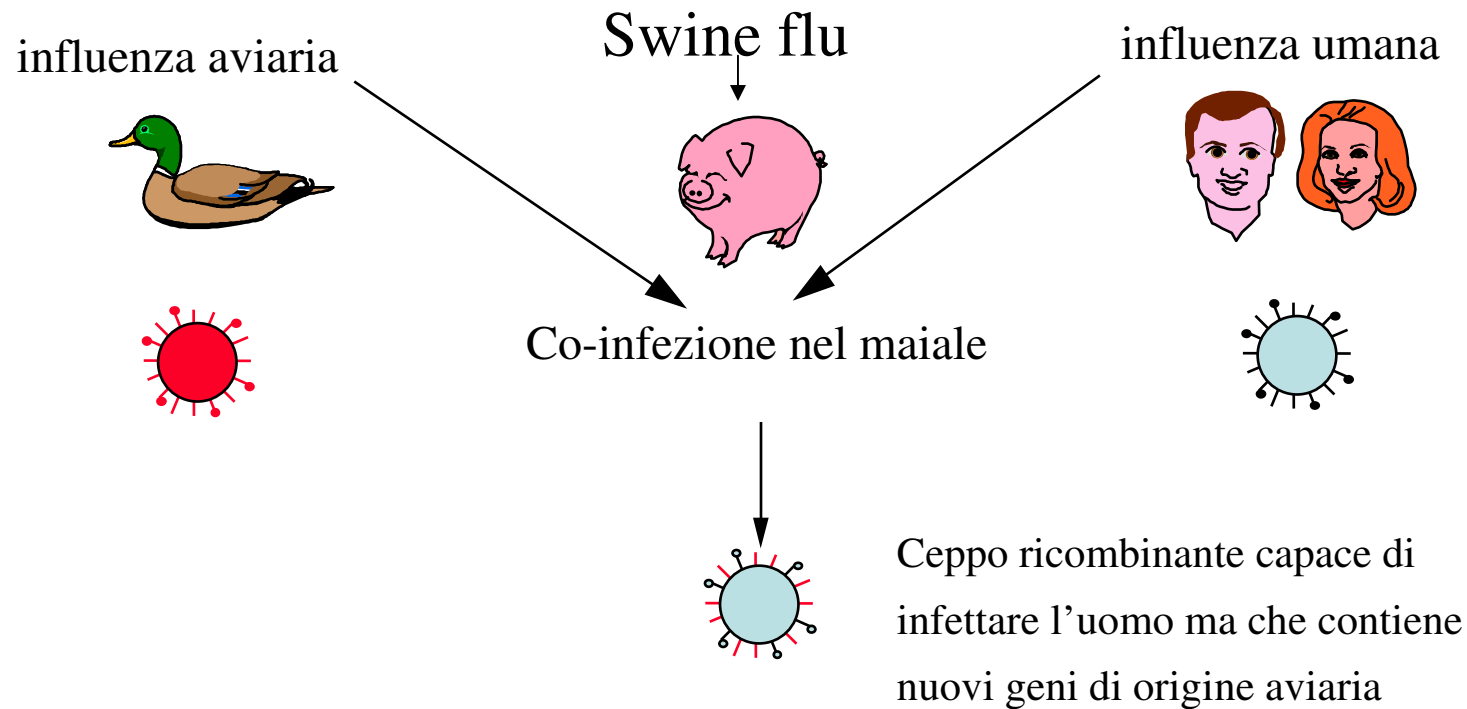
⌘ Forma epidemica da virus A (H5N1)

⌘ Il virus, conosciuto dal 1961 come patogeno per i volatili, è stato isolato per la prima volta nell'uomo nel Maggio 1997 ad Hong Kong in un bambino morto per **Sindrome di Reye** (nausea, vomito, disorientamento, torpore, amnesia , insuff. epatica, coma; può essere scatenata da Aspirina) Aspirin or aspirin-containing products (eg, bismuth subsalicylate [Pepto Bismol]) should not be included in the treatment of confirmed or suspected viral infection **in persons aged 18 years or younger** because of the risk of [Reye syndrome](#). For relief of fever, other antipyretic medications (eg, acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs) are recommended.

⌘ Nel 1997 è stato riconosciuto responsabile di 18 casi di malattia, di cui 6 mortali ; i casi continuano con letalità intorno al 60% con contagio volatili—uomo: dal 2003 al maggio 2009 si sono rilevati 433 casi con 262 morti

⌘ Le indagini epidemiologiche suggeriscono che la trasmissione interumana del virus è molto rara [spiegazione letalità e trasmissione]

Ipotesi della ricombinazione genetica del virus A dell'influenza



I virus umani responsabili delle pandemie del 1957(Asiatica) e 1968(Hong-Kong) contenevano geni strettamente imparentati a quelli dei virus aviari ; ceppo H1N1 suino 2009 è un tetrassortante

Anne Schuchat, director of CDC's National Center for Immunization and Respiratory Diseases, said that the American cases were found **to be made up of genetic elements from four different flu viruses** –

- 1. North American swine influenza,**
- 2. North American avian influenza,**
- 3. Human influenza A virus subtype H1N1,**
- 4. Swine influenza virus typically found in Asia and Europe.**

The genetic make-up of this swine flu virus is unlike any that researchers have seen.

It is an H1N1 strain that combines a triple assortment first identified in 1998 — including swine and avian and human influenza — with two new pig H3N2 virus genes from Eurasia, themselves of recent human origin.

Caratteristiche delle epidemie

- Mutazioni secondarie o minori degli antigeni di superficie (emagglutinina o neuraminidasi) - **Drift antigenico**
- Influenza A o B
- Insorge improvvisamente
 - picco entro 2-3 settimane
 - durata di 6-8 settimane
- Morbosita'
 - 10-20% complessivamente
 - 40-50% in popolazioni selezionate e chiuse (case di riposo o cura)

Caratteristiche delle pandemie

- Cambiamenti strutturali importanti dell'emagglutinina e/o neuraminidasi - **Shift antigenico**
- Riguarda solo l'influenza di tipo A
- Morbosità
 - fino al 50%
 - fino all'80% in popolazioni selezionate e chiuse
- Diffusione mondiale
- Prescinde da condizioni favorenti

INFLUENZA AVIARIA:

- **Virus utilizzano di preferenza i recettori cellulari delle cellule degli uccelli**
- Nell'uomo maggiore affinità per recettori espressi da cellule basse vie respiratorie
- Anitre selvatiche non muoiono per influenza, uccelli domestici sì.

INFLUENZA UMANA : Virus umani usano i recettori espressi da vie aeree superiori .

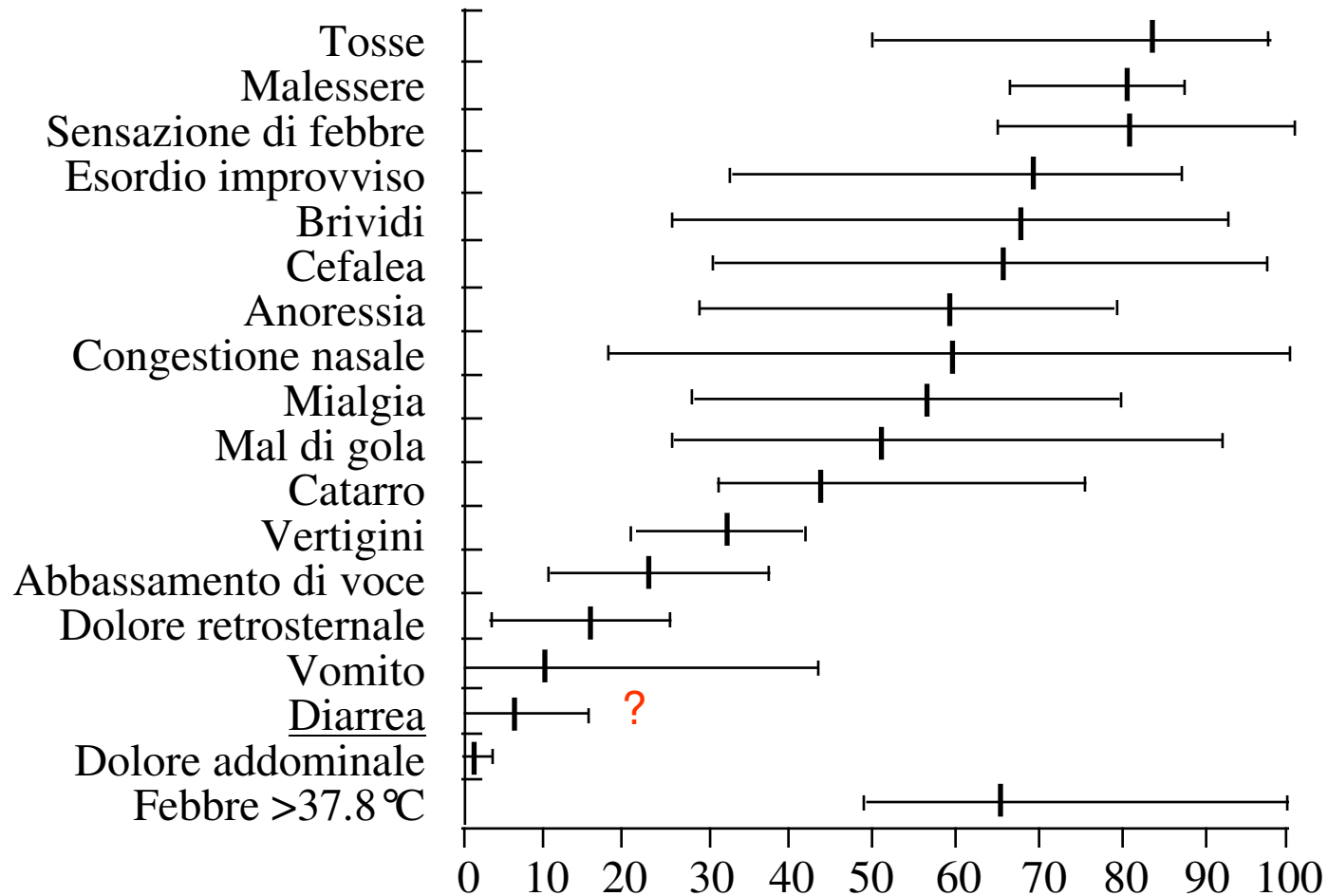
INFLUENZA SUINA:

- **Porci possiedono sia recettori per Virus aviari che per virus umani.**
- **Rappresentano ospite in cui virus aviario può adattarsi all'uomo**
- **Possono essere l'ospite dell'interscambio genico tra virus aviario e umano**
- Il Sudest asiatico rappresenta il luogo storico del riassortimento genico.
- Tuttavia tale ricombinazione genetica nel maiale può avvenire dovunque, infatti di recente si è osservata sia in EU che in USA: si sono osservati uman/swine/avian virus reassortant H3N2 che si sono ampiamente diffusi tra i maiali americani fin dal 1998, seguiti poi da una "second generation" di virus ricombinanti H1N2 e H1N1 derivanti da ricombinazione (genetic mixing) tra l' H3N2 ed il classico virus suino H1N1.
- Virus H1N2 sono stati poi isolati anche da anitre selvatiche e da **domestic turkeys(tacchini)**. Infatti se il passaggio maiale→ anitra non è frequente, maiale→tacchini domestici è stato più volte osservato.
- Infatti gli allevatori di tacchini spesso vaccinano contro l'influenza suina. Inoltre anche la trasmissione maiale → polli e maiale ► oche viceversa risulta assai rara.

Definizione clinica di caso

- Esordio brusco della febbre ≥ 38 °C
BRIVIDI
- Sintomi respiratori
- Dolori muscolari

Prevalenza dei sintomi



GRUPPI A PARTICOLARE RISCHIO NELL'INFLUENZA STAGIONALE

VECCHI >65 a

PERSONALE SANITARIO

GRAVIDE

ipertermia può provocare danni neurologici al feto

Acetaminofene (*Paracetamolo) sembra la migliore scelta come antipiretico durante la gravidanza e nei bambini.

MALATI DI HIV

MALATI CRONICI

*Tachipirina; Acetamol ; Efferalgan ; Panadol ; Sanipirina

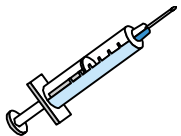
Prevenzione dell'influenza



- Sorveglianza epidemiologica

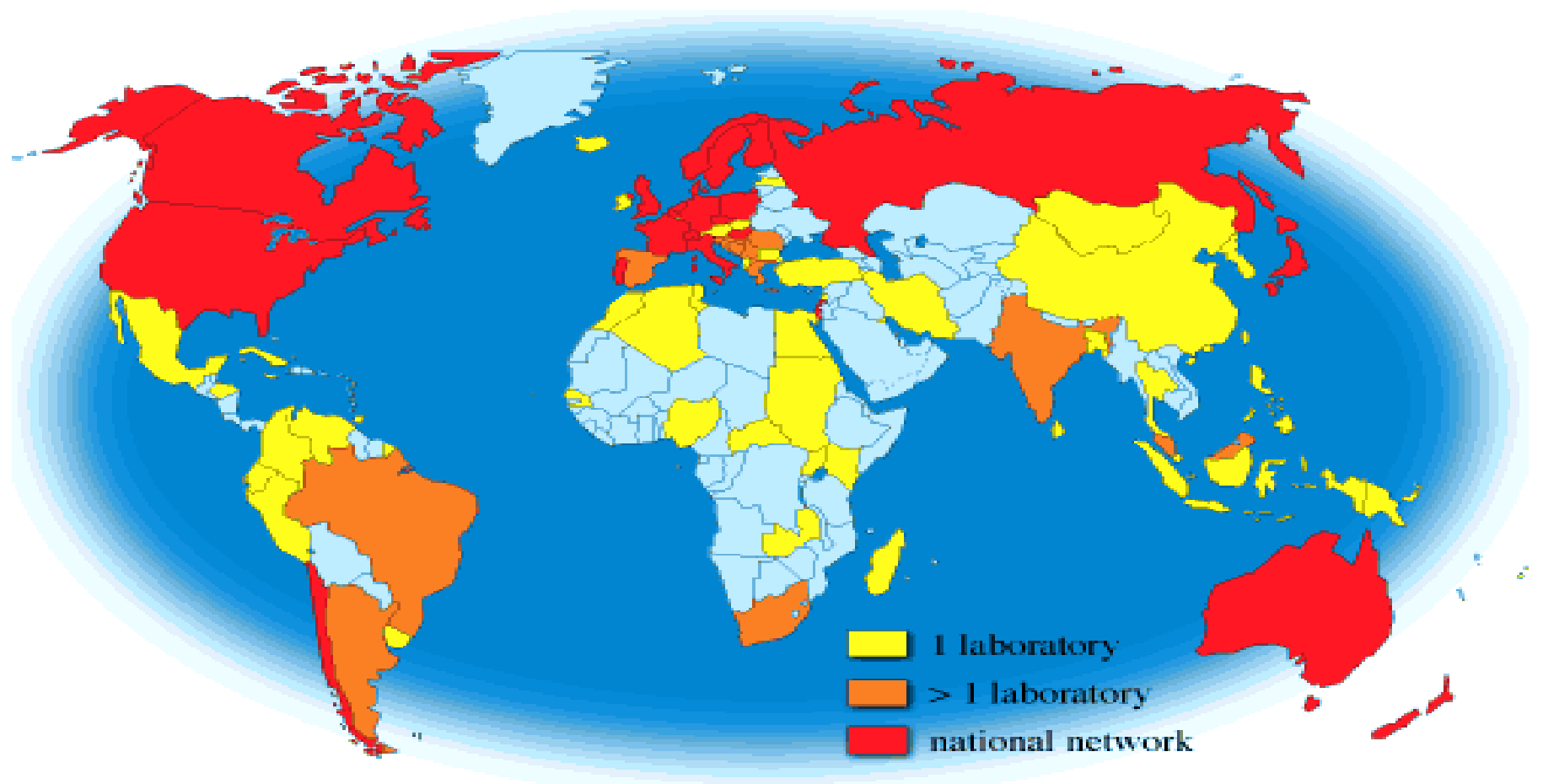


- Sorveglianza virologica



- Vaccinazione

Rete OMS di sorveglianza dell'influenza



General Diagnosis New Influenza A (H1N1)

- A confirmed case of new influenza A (H1N1) virus infection is defined as an individual with laboratory confirmed new influenza A (H1N1) virus infection by one or more of the following tests:
 - Real-time RT-PCR
 - Viral culture
 - Four-fold rise in new influenza A (H1N1) specific VN antibodies

<http://www.hhs.gov> - <http://www.who.int> - <http://www.cdc.gov>



ESWI

Diagnosi di laboratorio

- Isolamento del virus dal materiale clinico
- Dimostrazione della comparsa o dell'aumento di anticorpi specifici

MODALITA' PRELIEVI

PER PCR E COLTURA

- Tampone naso-faringeo, gargarizzato o aspirato nasofaringeo
- Per pazienti intubati, raccolta di aspirato endotracheale

Attenzione ! sul tipo di tampone da utilizzare:

La punta dovrà essere in materiale sintetico e l'asta in plastica o metallo.

Non utilizzare tamponi(Swabs) di cotone o alginato di calcio ed asta in legno

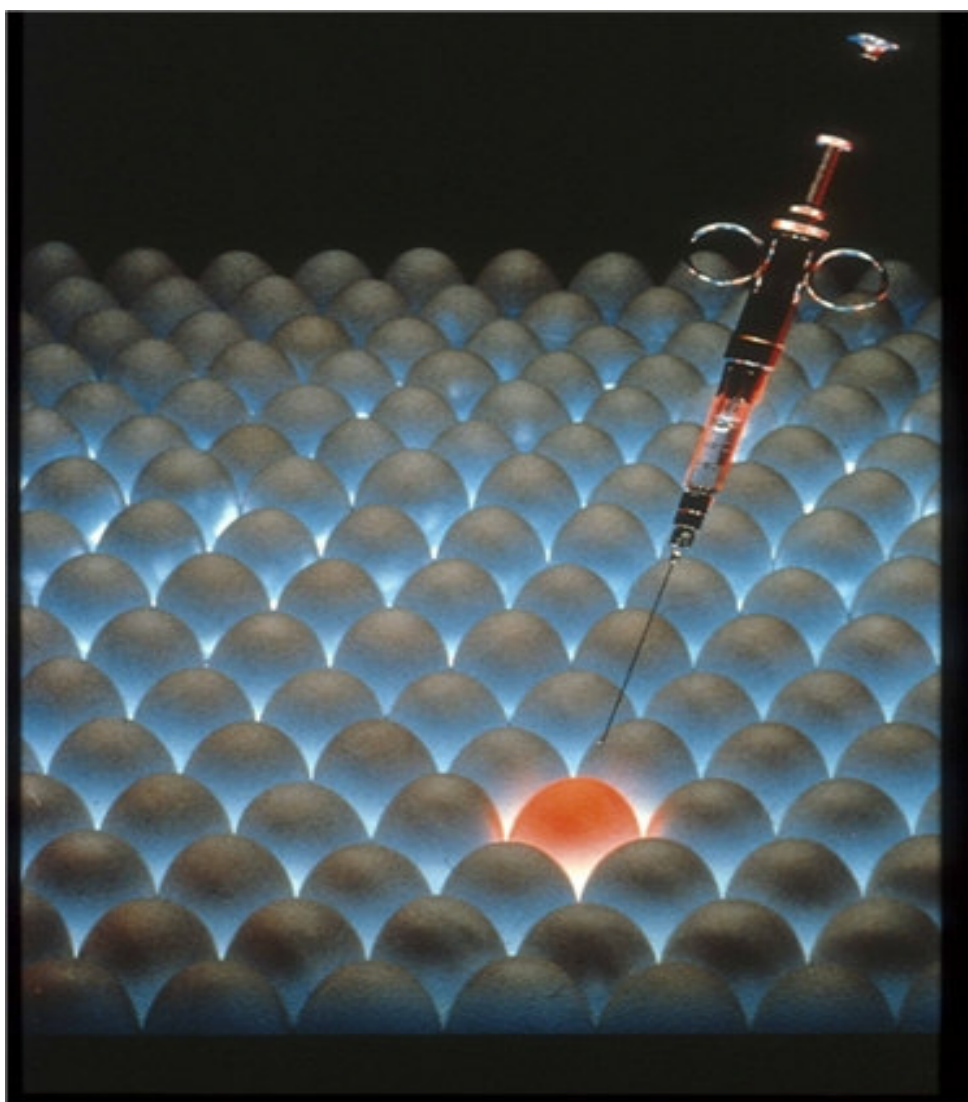
I Campioni vanno posti in Frigo e non in Congelatore ed inviati in Lab quanto prima

PER RICERCA ANTICORPI:

- prelievo ematico

Isolamento virale

- Terreni di coltura:
 - Uova embrionate di pollo:
 - **Cavità amniotica** (37 °C per 3 gg) per primo isolamento
 - **Cavità allantoidea** (37 °C per 2 gg)
 - Colture di rene di cane
 - Colture di cellule umane Vero



Current seasonal flu vaccines

1 dose (trivalent):

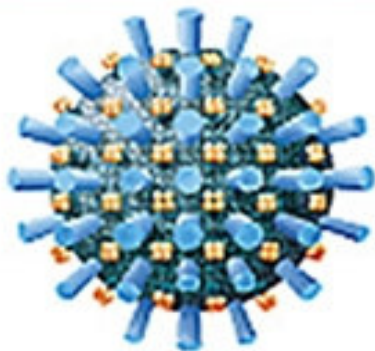
1 chicken egg!



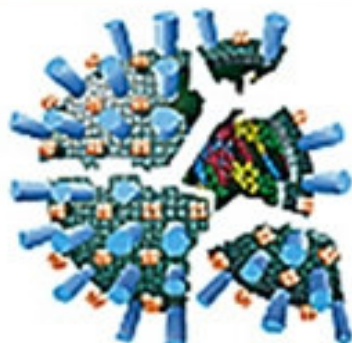
I vaccini antinfluenzali (1) stagionali

- a virus interi inattivati con formalina (0.4%) o con raggi UV;
- “split” (particelle virali disgregate e purificate);
- subunità (antigeni virali di superficie, H e N);
- vaccini con adiuvanti(MF59).

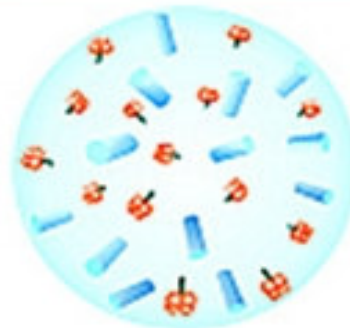
Seasonal influenza vaccine formulations



Whole virus



Split virus



Subunit
(surface antigen)



Live attenuated

Source: IFPMA website

Vaccini anti-influenzali

Stagionali (2)

- A cellule intere, “split”, a subunità , con adiuvante
- Indicazione alla vaccinazione
 - tutti i soggetti >64 anni
 - portatori di patologie croniche importanti
 - lavoratori addetti a settori di pubblica utilità
- Vaccinazione da ripetere ogni anno con una sola dose di vaccino

- VACCINO stagionale 2007-08
- **H1N1** like virus: A / SOLOMON / ISLANDS / 3 / 2006;
- **H3N2** like virus: A / WISCONSIN 67/2005;
- **B** like virus: B / MALAYSIA / 2004

Stagione 2008-2009 e 2010-11 emisfero Nord

due ceppi A / Brisbane ed un nuovo B

- **A / Brisbane/59/2007 (H1N1)**
- **A / Brisbane/10/2007 (H3N2)**
- **B / Florida/4/2006**

-

Va ricordato che la copertura minima vaccinale raccomandata per gli over 64 dall'OMS e dal Ministero del Welfare è del 75%, e che l'anno scorso ha raggiunto il 65%.

Le modalità d'azione della vaccinazione sono duplici:

- **protezione individuale:** la vaccinazione è finalizzata alla prevenzione delle complicanze della malattia, soprattutto nei soggetti per i quali le complicanze dell'influenza possono essere particolarmente gravi (ad esempio, soggetti ultrasessantacinquenni e soggetti affetti da patologie,)
- **prevenzione collettiva:** la vaccinazione conferisce protezione individuale, riducendo il numero di soggetti ammalati, rallentando la diffusione e la circolazione del virus, con ricadute che riguardano sia il vaccinato che i contatti.

↓ Herd = di gregge

ADULTI E ANZIANI : ANTINFLUENZALE + ANTIPNEUMOCOCCICA

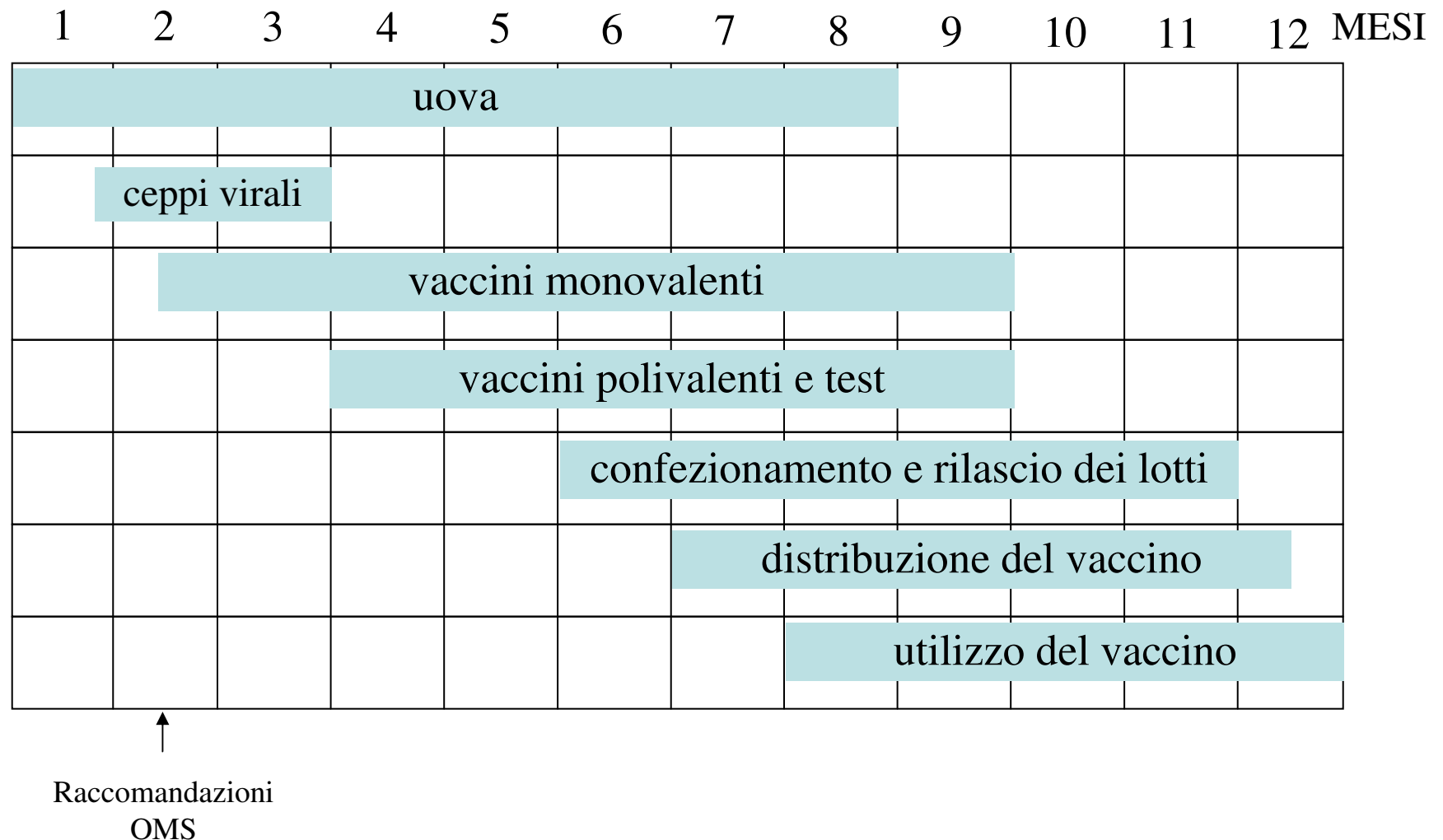
Negli adulti ad alto rischio di complicazioni e negli anziani, è fortemente consigliabile effettuare la vaccinazione antinfluenzale contemporaneamente con quella antipneumococcica, le cui indicazioni sono sostanzialmente le stesse dell'antinfluenzale.

Inoltre, mentre la vaccinazione antinfluenzale va ripetuta annualmente, per l'antipneumococcica sono indicate dosi di richiamo ogni cinque anni.

È raccomandabile, dunque, come previsto dal PNV 2005-2007, favorire programmi di offerta attiva della vaccinazione a soggetti di età uguale o superiore a 65 anni, ai soggetti istituzionalizzati, ai soggetti ad alto rischio, con vaccino 23-valente, in occasione della vaccinazione annuale contro l'influenza e prevedere, contemporaneamente, programmi di sorveglianza per la valutazione dell'efficacia dell'intervento vaccinale.

Researchers analyzed autopsy tissue specimens from 77 patients who died of H1N1-related illness. Of those, 29% had evidence of bacterial coinfection. *Streptococcus pneumoniae* was the most common bacteria found. [Journal Watch Editors](#) • October 1st, 2009

Timetable nella realizzazione del vaccino influenzale



Influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines approved for use in the United States, October 6, 2009 Pandemic

Vaccine type	Manufacturer	Presentation	Mercury content (μ g Hg/0.5 mL dose)	Age group	No. of doses	Route
Inactivated*	Sanofi Pasteur	0.25 mL prefilled syringe	0	6--35 m os	2 [†]	Intramuscular[§]
		0.5 mL prefilled syringe	0	≥ 36 m os	1 or 2 [†]	Intramuscular
		5.0 mL multidose vial	25.0	≥ 6 m os	1 or 2 [†]	Intramuscular
Inactivated*	<u>Novartis Vaccines</u> and Diagnostics Limited	5.0 mL multidose vial	25.0	≥ 4 yrs	1 or 2 [†]	Intramuscular
		0.5 mL pre-filled syringe	<1.0	≥ 4 yrs	1 or 2 [†]	Intramuscular
Inactivated*	CSL Limited	0.5 mL prefilled syringe	0	≥ 18 yrs	1	Intramuscular
		5.0 mL multidose vial	24.5	≥ 18 yrs	1	Intramuscular
LAIV [¶]	MedImmune LLC	0.2--mL sprayer**	0	2--49 yrs	1 or 2 ^{††}	Intranasal

- A **0.5-mL dose contains 15 μ g hemagglutinin of A/California/7/2009 (H1N1)** pdm.
- [†] **Two doses** administered approximately 4 weeks apart (≥ 21 days acceptable) **are recommended for children aged 6 months--9 years.**
- [§] The preferred site for infants and young children is the anterolateral aspect of the thigh.

[¶] **Live attenuated influenza vaccine. A 0.2-mL dose contains 10^{6.5--7.5}** fluorescent focal units of live attenuated influenza virus reassortants of A/California/7/2009 (H1N1) pdm. ** Influenza A (H1N1) 2009 LAIV is shipped refrigerated and stored in the refrigerator at 36°F--46°F (2°C--8°C) after arrival in the immunization clinic. The dose is 0.2 mL divided equally between each nostril. LAIV should not be administered to persons with asthma.

TABLE 1

Overview of vaccines against pandemic influenza A(H1N1) available in the European Union in October 2009

Name, producer	Product description	Culture medium	Haemagglutinin-content	Adjuvant emulsion	Number of doses
Celvapan, Baxter	Inactivated, whole wild-type virus A/California/7/2009 (H1N1)v	<u>Cell-culture</u>	7.5 µg	<u>None</u>	All > 6 months 2 x 0.5 mL
Pandemrix, GSK	Inactivated, split-influenza, reassortant, A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain	Egg-culture	3.75 µg (per adult dose)	AS03	>10 years 2 x 0.5 mL
			1.875 µg (per pediatric dose)		6 months – 9 years 2 x 0.25 mL
ITALIA <u>Focetria,</u> Novartis	Inactivated, surface-influenza antigens (haemagglutinin and neuraminidase), reassortant, A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain	<u>Egg-culture</u>	7.5 µg	<u>MF59</u>	All > 6 months – 9 years 2 x 0.5 mL
Fluval P, Omninvest	Inactivated, whole reassortant virus A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain	Egg-culture	6 µg (per adult dose) 3 µg (per pediatric dose)	aluminium phosphate	Adults and adolescents > 12 years 1 x 0.5 mL Children 3-12 years 1 x 0.25 mL Children 6 months – 3 years* 1 x 0.25 mL (*decision pending)

VACCINAZIONE PER L'INFLUENZA PANDEMICA (SUINA)

Ordinanza 30 settembre 2009 recante "**Misure urgenti in materia di profilassi vaccinale dell'Influenza pandemica A/H1N1**".

individua le categorie di persone a cui è diretta l'offerta della vaccinazione antinfluenzale con vaccino pandemico A/H1N1 (la consegna alle Regioni e Province Autonome è prevista nel periodo 15 ottobre -15 novembre 2009) fino a copertura di almeno il 40% della popolazione residente in Italia.

In ordine di priorità l'offerta vaccinale sarà rivolta a:

I FASE

1. Personale sanitario e socio-sanitario; i donatori di sangue periodici;
2. **Donne al secondo o al terzo trimestre di gravidanza**
3. **Persone a rischio**, di età compresa tra **6 mesi e 17 anni**;
4. **Persone a rischio**, di età compresa tra **18 anni e 64 anni**

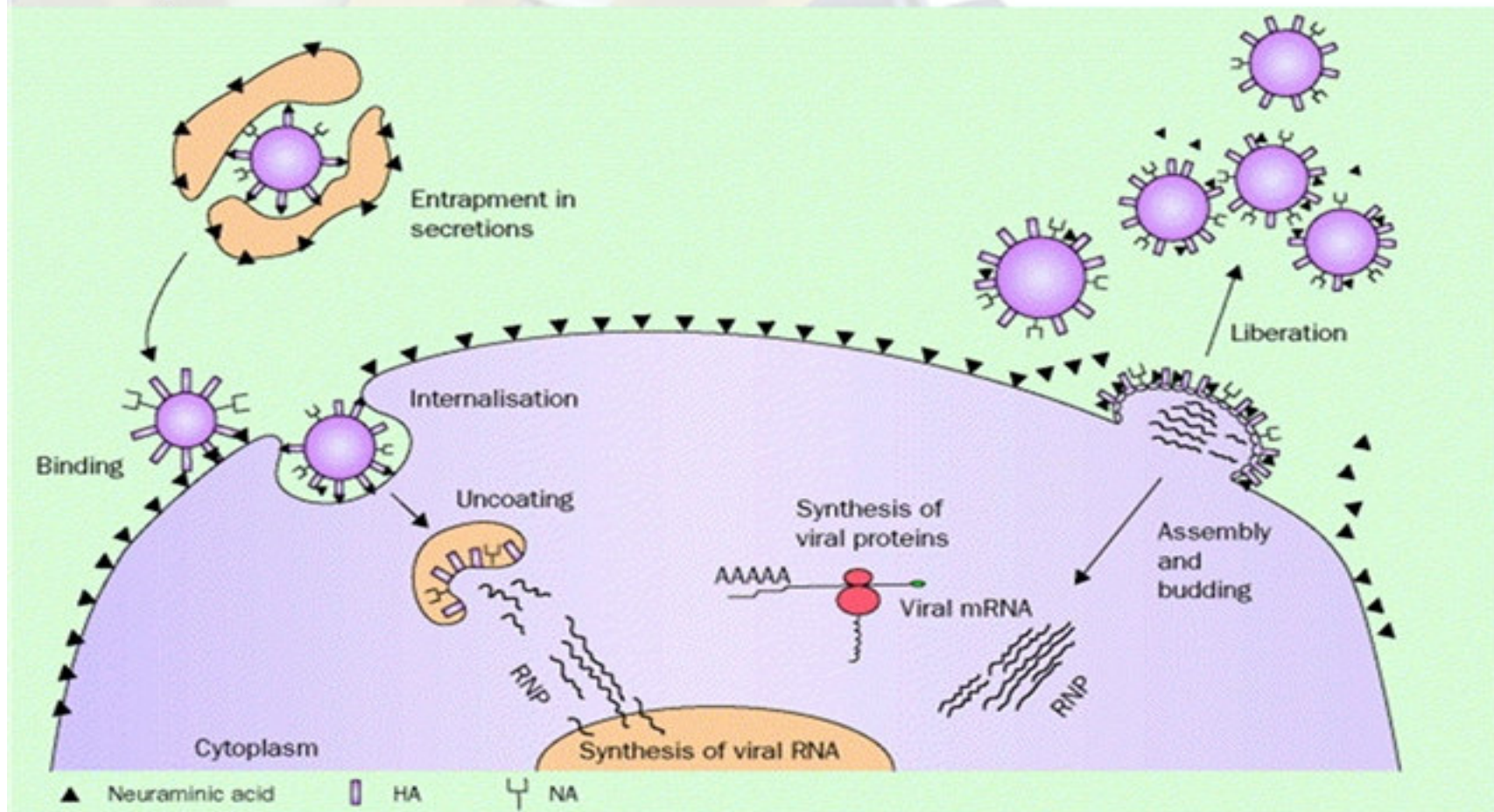
bambini da 6 mesi a 9 anni n° 2 dosi vacc. a 1 mese distanza

II FASE - Successivamente, la vaccinazione sarà offerta alle categorie elencate nell'art. 1, comma 1 dell'ordinanza 11 settembre 2009, come modificato dalla circolare ministeriale del 14 ottobre 2009 (personale sanitario non essenziale, donne che hanno partorito da meno di 6 mesi, bambini tra 6-24 mesi nati pre-termine, bambini di età superiore a 6 mesi che frequentano l'asilo nido; minori che vivono in comunità o istituzionalizzati)

Sono considerate persone a rischio quelle affette da:

- **malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio** (inclusa asma, displasia broncopolmonare, fibrosi cistica e BPCO);
 - **malattie dell'apparato cardiocircolatorio** (comprese le cardiopatie congenite ed acquisite);
 - **diabete mellito** e altre malattie metaboliche;
 - **malattie renali con insufficienza renale;**
 - **malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;**
 - **neoplasie; gravi epatopatie e cirrosi epatica;**
 - **malattie congenite ed acquisite che comportino carente produzione di anticorpi;
immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;**
 - **obesità** con Indice di massa corporea (BMI) > 30 e gravi patologie concomitanti;
- condizione di familiare o di **contatto stretto di soggetti ad alto rischio** che, per controindicazioni temporanee o permanenti, **non possono essere vaccinati.**

Influenza virus replication cycle: options for antiviral intervention



Antiviral Agents for Influenza

Class/agent	Brand name	Route
M2 inhibitors		
Amantadine	<i>Symmetrel</i>	<i>PO</i>
Rimantadine	<i>Flumadine</i>	<i>PO</i>
NA inhibitors		
Zanamivir	<i>Relenza</i>	<i>Inhaled</i>
Oseltamivir (Peramivir)	<i>Tamiflu</i>	<i>PO</i>

Pro die

RESISTENZA

Amantadine	1966	Prescription*	2100 mg	Regularly detected
Rimantadine	1993	Prescription*	2100 mg	Regularly detected

Non più usabili per intervenuta resistenza (*ampio uso in allevam. animali*)

INIBITORI NEURAMINIDASI

Zanamivir	1999	Prescription	10 mg	Rarely detected
x inalaz.	RELENZA			

<u>Oseltamivir</u>	1999	Prescription	75 mg	Rarely detected
x os	TAMIFLU			

.

†US Centers for Disease Control and Prevention suggested daily dose for treatment of influenza A in adults (age 13–64 years).

Zanamivir is delivered by inhalation because of its low oral bioavailability whereas oseltamivir is administered by mouth.

Adult dose TAMIFLU

Acute illness: 75 mg POs bid (x 2) for 5 dd

Prophylaxis: 75 mg POs qd

Pediatric dose Oseltamivir (Tamiflu) 2009

for Acute illness and age < 1 year

<3 months: 12 mg PO bid

3-5 months: 20 mg PO bid

6-11 months: 25 mg PO bid

Prophylaxis

(<3 months: Data limited)

3-5 months: 20 mg PO qd

6-11 months: 25 mg PO qd

for acute illness and age >1 year

<15 kg: 30 mg PO bid

15-23 kg: 45 mg PO bid

23-40 kg: 60 mg PO bid

>40 kg: as in adults

Prophylaxis

idem qd

“

“

“

Antiviral Resistance: Since October 1, 2008, 825 seasonal influenza A (H1N1), 132 influenza A (H3N2), and 403 influenza B viruses have been tested for resistance to the neuraminidase inhibitors (oseltamivir and zanamivir). Eight hundred thirty-two influenza A (H1N1) and 141 influenza A (H3N2) viruses have been tested for resistance to the adamantanes (amantadine and rimantadine). Sixty-eight novel influenza A (H1N1) viruses have been tested for resistance to the neuraminidase inhibitors (oseltamivir and zanamivir). Ninety-six novel influenza A (H1N1) viruses have been tested for resistance to the adamantanes (amantadine and rimantadine). The results of antiviral resistance testing performed on these viruses are summarized in the table below.

	Isolates tested (n)	Resistant Viruses, Number (%)		Isolates tested (n)	Resistant Viruses, Number (%)
		Oseltamivir Tamiflu	Zanamivir Relenza		Adamantanes
Seasonal Influenza A (H1N1)	825	820 (99.4%)	0 (0)	832	4 (0.5%)
Influenza A (H3N2)	132	0 (0)	0 (0)	141	141 (100%)
Influenza B	403	0 (0)	0 (0)	N/A*	N/A*
Novel Influenza A (H1N1)	68	0 (0)	0 (0)	96	96 (100%)

*The adamantanes (amantadine and rimantadine) are not effective against influenza B viruses.

Sensitivity tests done on N° 1148 2009 H1N1 isolates showed 8 (0.6%) to be resistant to Oseltamivir; review of these cases showed that all 8 patients had documented prior exposure to oseltamivir.