

L'uso di oseltamivir in 12 Paesi europei tra il 2002 e il 2007 - la mancanza di associazione con la comparsa di virus influenzali del tipo A(H1N1) oseltamivir-resistenti

da: [Euro Surveill 2009;14\(5\)](#)

*(traduzione a cura della redazione di EpiCentro
revisione a cura di Caterina Rizzo - Epidemiologia delle malattie infettive, Cnesps - Iss)*

Durante la stagione influenzale 2007-2008, sono stati segnalati livelli variabili di resistenza all'oseltamivir tra i virus influenzali, appartenenti al sottotipo A(H1N1), isolati. Per questo motivo, ci si è domandati se l'uso di oseltamivir possa aver provocato la comparsa e la prevalenza dei virus resistenti. Questo studio mira a descrivere i livelli di uso di oseltamivir in 12 Paesi dell'Unione europea e dell'Eea-Efta. I dati sono stati convertiti in tassi di prescrizione e confrontati con le proporzioni di virus influenzali di tipo A(H1N1) resistenti attraverso un'analisi di regressione. Nel complesso, l'uso di oseltamivir nei Paesi europei tra il 2002 e il 2007 è stato modesto, rispetto, ad esempio, a quello del Giappone. È stata osservata una forte variabilità tra i Paesi e nel corso del tempo. In otto dei 12 Paesi, vi è stato un picco di prescrizioni nel 2005, in coincidenza con le preoccupazioni scaturite in seguito a una possibile minaccia di pandemia influenzale, che potrebbe aver determinato l'accumulo di scorte individuali. L'analisi ecologica effettuata per il confronto tra i livelli nazionali di uso di oseltamivir nel 2007 e le proporzioni di virus di tipo A(H1N1) resistenti all'oseltamivir, non ha evidenziato alcuna associazione statistica. In conclusione, i risultati dell'indagine non supportano l'ipotesi secondo cui la comparsa e la persistenza di questi virus nel 2007-2008 siano correlate ai livelli di utilizzo di oseltamivir in Europa. Sono necessarie ulteriori analisi per chiarire le ragioni dei diversi livelli di utilizzo riscontrati nei vari Paesi.

Introduzione

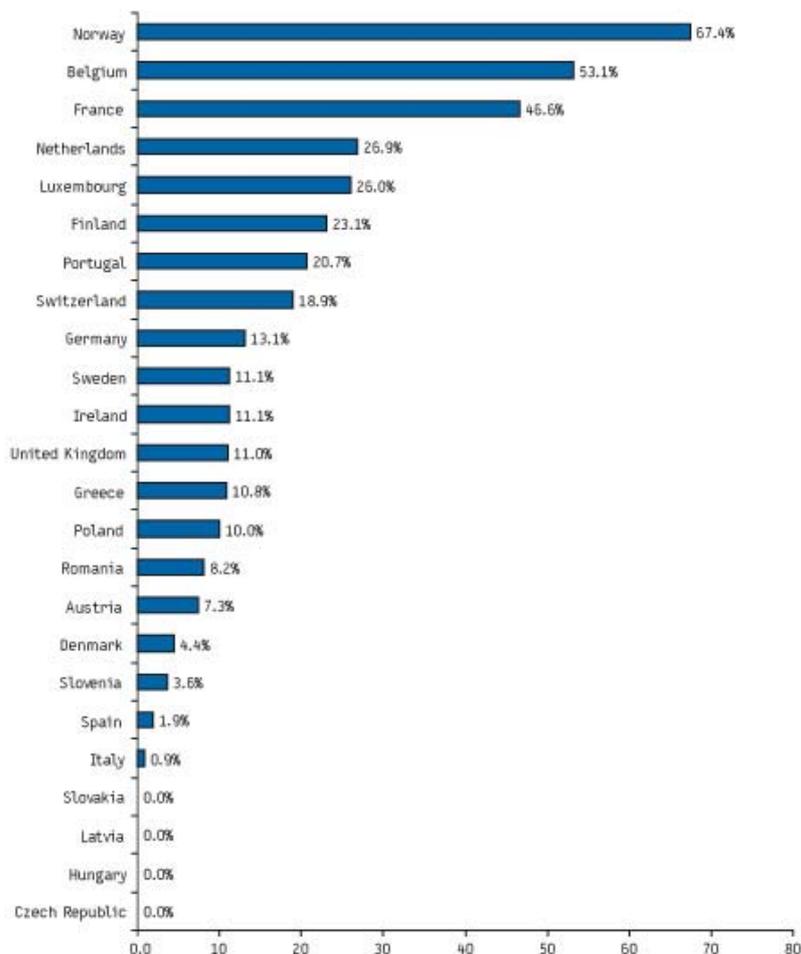
Le epidemie annuali di influenza stagionale umana sono associate a un notevole carico di morbilità e mortalità, concentrato in alcuni gruppi di popolazione, come gli anziani e i soggetti affetti da patologie croniche [1-3]. La vaccinazione annuale rimane il punto cardine della prevenzione dell'influenza, e i farmaci antivirali, tra cui gli inibitori della neuraminidasi (NAIs) oseltamivir e zanamivir, e gli inibitori della proteina M2 (adamantadine, amantadina e rimantadina), svolgono un ruolo ausiliario nella prevenzione o nel trattamento dell'influenza. Possono essere estremamente utili nel controllo delle epidemie che si verificano in case di cura, in individui che non possono essere vaccinati, in situazioni in cui il vaccino non è stato somministrato o in cui la vaccinazione non è efficace in modo ottimale a causa di una scarsa corrispondenza tra i ceppi vaccinali e ceppi circolanti [4-9]. Gli inibitori della neuraminidasi (NAIs), soprattutto l'oseltamivir che viene somministrato per via orale, importanti hanno acquisito importanza sempre maggiore, dopo l'improvviso aumento della resistenza all'amantadina verificatosi tra i virus dell'influenza stagionale di tipo A tra il 2004 ed il 2006 [5,10,11]. Nelle raccomandazioni, inoltre, i NAIs sono stati preferiti rispetto all'amantadina, in quanto mostravano livelli più bassi di reazioni avverse neurotossiche [12]. Prima della stagione influenzale 2007-2008, la resistenza ai NAIs tra i virus influenzali circolanti di tipo A era estremamente rara sia in Europa che altrove [13-15], una maggiore proporzione di ceppi resistenti era stato segnalato solo nei bambini: fino al 18% dei bambini infettati con virus influenzali di tipo A(H3N2) e trattati con oseltamivir eliminavano virus oseltamivir-resistenti [16-17]. Tuttavia, i virus resistenti ai NAIs individuati prima del 2007-2008 hanno mostrato, nella maggior parte dei casi, una scarsa capacità di trasmissione da uomo a uomo.

La situazione è cambiata bruscamente durante la stagione influenzale 2007-2008, quando nell'ambito del Sistema europeo per la sorveglianza dell'Influenza (Eiss) e della Rete europea di sorveglianza per la vigilanza della resistenza virale (Virgil) [13,18], sono stati individuati virus influenzali del tipo A(H1N1) altamente resistenti all'oseltamivir. Le analisi di laboratorio hanno evidenziato che il 67,4% dei virus influenzali di tipo A(H1N1), isolati in campioni raccolti fra il novembre 2007 e aprile 2008 in Europa, possedevano la mutazione H274Y, associata ad alti livelli di resistenza all'oseltamivir, o risultavano positivi all'esame di fenotipizzazione

dell'IC50 per la resistenza all'oseltamivir (Figura 1) [19]. Questo è stato il primo segnale del fatto che i virus influenzali di tipo A(H1N1) resistenti a oseltamivir avrebbero potuto facilmente trasmettersi da uomo a uomo.

FIGURE 1

National proportions of antiviral resistance in A(H1N1) influenza viruses for EU/EEA Member States, 2007-8



Data (available as of 6 August 2008) were provided by European Influenza Surveillance Scheme www.eiss.org/index.cgi and the VIRGIL Project www.virgil-net.org.

Countries with fewer than 10 test results (Bulgaria, Estonia) are not shown in the graph.

EU/EEA/EFTA countries in the EISS network for which no test results were available: Cyprus, Lithuania, Malta.

EU: European Union; EEA: European Economic Area EFTA: European Free Trade Area; EISS: European Influenza Surveillance Scheme; VIRGIL: European Surveillance Network for Vigilance against Viral Resistance.

Figura 1. Distribuzione della percentuale di resistenza antivirale in virus influenzali di tipo A(H1N1) per Stati membri Ue/Eea, 2007-2008

Si pone pertanto la questione relativa alla possibile associazione fra gli attuali livelli di impiego di oseltamivir nei Paesi europei e la comparsa e la persistenza della trasmissione di virus influenzali di tipo A(H1N1) resistenti. L'obiettivo dello studio è stato descrivere, utilizzando tutti i dati disponibili (compresi i dati provenienti da indagini e banche dati sulle prescrizioni), il ricorso all'oseltamivir da parte della popolazione dei diversi Stati membri dell'Ue e dei Paesi Eea/Efta, e determinare l'esistenza di una correlazione tra il livello d'uso e le proporzioni rilevate di virus di tipo A(H1N1) resistenti.

Metodi

Sono state utilizzate varie fonti di informazione sulle prescrizioni di oseltamivir, come misura di approssimazione dell'utilizzazione di oseltamivir negli Stati membri dell'Ue e nei Paesi Eea/Efta.

Informazioni sull'uso di oseltamivir tratte da un'indagine sulle prescrizioni

Sono stati impiegati dati, provenienti da database gestiti da Intercontinental marketing services (Ims) Health, una società commerciale indipendente che fornisce informazioni riguardanti l'utilizzo di prodotti farmaceutici, relativi a un'indagine effettuata negli Stati membri dell'Ue e nei Paesi Eea/Efta su un campione di medici di medicina generale. Ims Health cerca di far raggiungere al proprio campione un elevato livello di rappresentatività della popolazione di medici dei Paesi coinvolti. I medici partecipanti sono stati intervistati per due giorni lavorativi consecutivi ogni trimestre e hanno fornito informazioni su ciascun paziente incontrato durante questo periodo. Il produttore di oseltamivir, F.Hoffmann-La Roche Ltd, ha fornito al Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (Ecdc) i dati dell'Ims Health sul numero di prescrizioni di oseltamivir in Austria, Belgio, Finlandia, Francia, Germania e Grecia negli anni 2002-2007. Questi dati sono poi stati convertiti in tassi di prescrizione (numero di prescrizioni per 1000 abitanti per anno), utilizzando i dati Eurostat di popolazione [20]. Altri quattro Paesi monitorati da Ims Health: Paesi Bassi, Portogallo, Svizzera e Regno Unito, hanno fatto registrare livelli di prescrizione di oseltamivir trascurabili.

Informazioni sull'uso di oseltamivir provenienti da banche dati sulle prescrizioni alla popolazione

In Danimarca e Norvegia, i dati sul numero di pazienti che hanno utilizzato l'oseltamivir almeno una volta all'anno, tra il 2002 e il 2007 e tra il 2004 e il 2007, rispettivamente, sono stati ricavati da banche dati nazionali, sulle prescrizioni riscattate dal sistema sanitario, accessibili al pubblico [21,22]. Questi numeri relativi alle prescrizioni sono stati convertiti in tassi di prescrizione per 1000 abitanti per anno. In entrambi i Paesi nei dati disponibili sono compresi anche i dati aziendali sulle prescrizioni, vale a dire i farmaci acquistati da imprese private per i propri dipendenti. I dati non comprendono alcuna fornitura di farmaci antivirali ai Paesi per scorte nazionali o aziendali.

Informazioni sulle prescrizioni trimestrali

L'analisi iniziale è consistita nell'elaborazione dei dati annuali per le prescrizioni di oseltamivir ogni 1000 abitanti. Per esaminare in modo più dettagliato l'andamento temporale dell'uso di oseltamivir, sono stati ottenuti anche i numeri relativi alle prescrizioni trimestrali e sono stati convertiti in tassi di prescrizione. I dati trimestrali erano disponibili per nove Paesi: Austria, Belgio, Finlandia, Germania, Grecia, Paesi Bassi, Portogallo, Svizzera e Regno Unito.

Indagine sulla relazione tra l'uso di oseltamivir e livelli di resistenza

È stata effettuata un'analisi di regressione lineare per determinare se vi è stata una qualche relazione tra l'uso di oseltamivir e il livello di resistenza all'oseltamivir. Le percentuali di resistenza all'oseltamivir durante la stagione influenzale 2007-2008, tra tutti i ceppi testati di tipo A(H1N1) pubblicati sui siti web di Ecdc, Eiss e Oms, erano regrediti rispetto ai livelli di uso di oseltamivir registrati nei Paesi nel 2007. Per le analisi statistiche è stato utilizzato STATA (STATA/SE 10 per Windows, STATA Corporation).

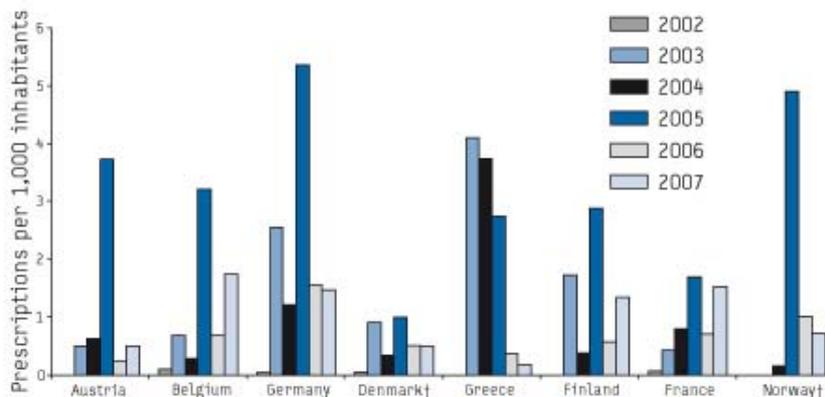
Risultati

I tassi di prescrizione annuale oseltamivir

Come mostrato in Figura 2, il tasso globale di prescrizione dell'oseltamivir è rimasto al di sotto delle sei prescrizioni per 1000 abitanti per anno negli otto Stati membri dell'Ue per i quali i dati erano disponibili. Si tratta di un valore modesto rispetto a quello segnalato, ad esempio, in Giappone, dove il tasso di prescrizione nel 2005 è stato pari a 70,9 per 1000 abitanti per anno [23].

FIGURE 2

Prescriptions of oseltamivir per 1,000 inhabitants in eight European countries*, 2002-2007



* Data only include patient prescriptions. They do not include stockpiles at national/regional level or by hospitals/institutions. Data for Denmark and Norway include corporate prescriptions.

Netherlands, Portugal, UK and Switzerland: data not presented due to 'negligible' number of prescriptions.

† Denmark and Norway: the data are based on the number of patients, which may slightly underestimate the number of prescriptions.

Source: IMS Health data provided by F. Hoffmann - La Roche Ltd., Basel except for: Denmark; data provided by Danish Medicines Agency, and Norway: data provided by Norwegian Institute of Public Health.

Figura 2. Prescrizioni di oseltamivir per 1000 abitanti in otto Paesi europei *, 2002-2007

Dopo un consistente picco nel prescrizioni nel 2005, quando tre Paesi hanno superato 3 prescrizioni/1000 abitanti/anno (Austria, Belgio e Norvegia) e un Paese ha superato le 5 prescrizioni/1000 abitanti/anno (Germania), l'uso di oseltamivir è sceso a meno di 2 prescrizioni/1000 abitanti/anno nel 2006 e nel 2007 in tutti i Paesi considerati. Tuttavia, l'andamento dal 2006 al 2007 mostra differenze: si è verificato un aumento in Austria, Belgio, Finlandia e Francia, un piccolo calo in Germania, Grecia e Norvegia, e il tasso è rimasto stabile in Danimarca.

Nel corso dell'anno con dati disponibili più recenti (2007), è stata osservata una sostanziale variazione nei tassi di prescrizione di oseltamivir negli Stati membri dell'Unione europea, con differenze di quasi dieci volte in quei Paesi con un significativo uso di oseltamivir. I tassi più elevati sono stati osservati in Belgio e i più bassi in Grecia. I Paesi con un uso trascurabile, non mostrati nel grafico, sono: Paesi Bassi, Portogallo, Svizzera e Regno Unito. La Grecia evidenzia un diverso pattern di prescrizione con un elevato impiego nel 2003 e nel 2004.

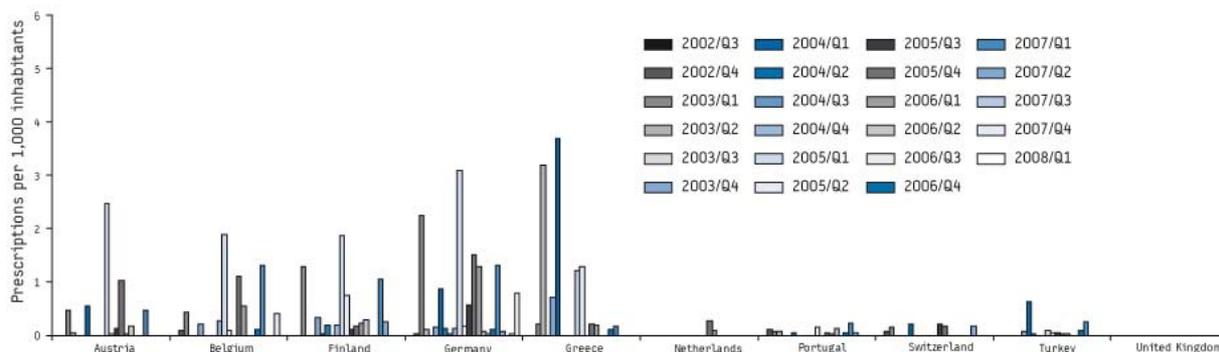
In sintesi, lo studio ha evidenziato tassi di prescrizione di oseltamivir bassi con notevoli variazioni tra i Paesi analizzati e nel corso del tempo.

Tassi di prescrizione trimestrale di oseltamivir

La figura 3 mette a confronto, in modo dettagliato, i tassi di prescrizione di oseltamivir in nove Paesi per i quali erano disponibili dati su base trimestrale.

FIGURE 3

Prescriptions of oseltamivir per 1,000 inhabitants in eight European countries*, 2002-2007, by quarter of a year



Source: IMS Health data provided by F. Hoffmann - La Roche Ltd., Basel except for: Denmark; data provided by Danish Medicines Agency, and Norway: data provided by Norwegian Institute of Public Health.

Figura 3. Prescrizioni di oseltamivir per 1000 abitanti in otto Paesi europei *, 2002-2007, per trimestre

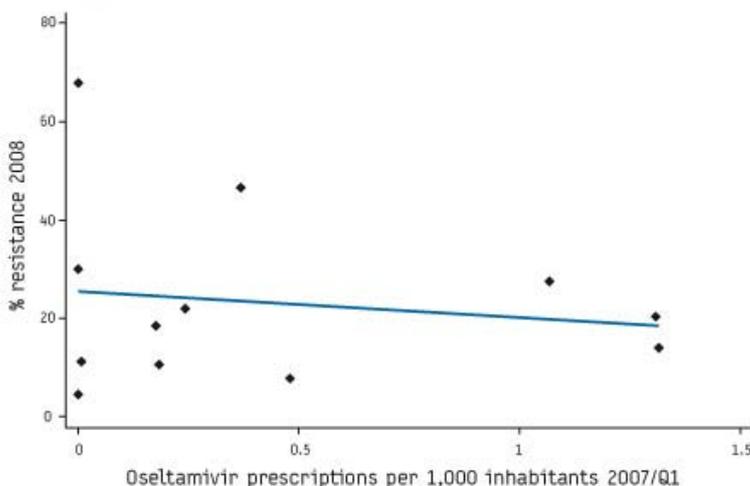
Appare evidente che il picco di uso di oseltamivir osservato nel 2005 in Austria, Belgio, Finlandia e Germania (Figura 2) si è concentrato soprattutto durante il primo trimestre dell'anno.

Nessuna correlazione tra i dati relativi alle prescrizione e quelli di sviluppo della resistenza

È stata esaminata la resistenza all'oseltamivir nel 2007-2008, proprio perché nel corso di questa stagione si era registrato un forte aumento. È stato correlato con l'uso di oseltamivir nel 2007, assumendo che fosse una buona approssimazione dell'uso di oseltamivir nel 2008. Tuttavia, l'analisi, per i dodici Paesi (Figura 4) dove erano disponibili dati, non ha evidenziato alcuna associazione statistica tra i livelli di resistenza di oseltamivir durante la stagione influenzale 2007-2008 e le prescrizioni di oseltamivir nel 2007 ($R^2 = 0,02$).

FIGURE 4

Regression of the proportion of resistant strains on the number of prescriptions of oseltamivir per 1,000 inhabitants in European countries



Source as in Figure 3.

Figura 4. Correlazione fra la percentuale di ceppi resistenti ed il numero di prescrizioni di oseltamivir per 1000 abitanti nei Paesi europei

Discussione

In generale, sono stati riscontrati bassi livelli di uso di oseltamivir negli Stati membri dell'Unione europea nel periodo tra il 2002 e il 2007, rispetto all'uso di oseltamivir in Giappone, il Paese con il più alto uso pro capite nel mondo di oseltamivir (70,9/1000 abitanti/anno), ma con livelli relativamente bassi (3%) di resistenza all'oseltamivir durante la stagione 2007-2008 [23,24].

C'è stato un picco generale nelle prescrizioni nel 2005 in otto Paesi. Una possibile spiegazione di questo fenomeno è la preoccupazione che si era diffusa nella popolazione per l'attenzione che i media avevano rivolto al diffondersi dall'Asia verso l'Europa del virus dell' "influenza aviaria" di tipo A(H5N1) nel 2005. Molte di queste prescrizioni per gli individui e le famiglie possono quindi essere andate a costituire una fonte di farmaci per il futuro ("scorta personale"). Un simile picco di vendite di farmaci antivirali per l'influenza, è stato osservato nel mese di ottobre 2005 a New York [25] e, in generale, nell'autunno e nell'inverno del 2005 negli Stati Uniti [26]. Esso non coincide con l'attività influenzale in sé, ma piuttosto con l'inizio della diffusione da parte dei media delle informazioni sull'influenza aviaria di tipo A(H5N1) e della potenziale pandemia influenzale [23].

È più difficile spiegare il dato per cui la maggior parte dell'uso di oseltamivir negli Stati membri dell'Unione europea nel 2005, si sia concentrato nel primo trimestre dell'anno. L'attività influenzale durante la stagione 2004-2005 spiega solo in parte questo picco. Anche se nei primi mesi del 2005, i media hanno rivolto una certa attenzione ai focolai di influenza in corso tra i volatili in Indonesia, Thailandia e Vietnam, e forse anche in Cambogia e Laos, quell'anno la maggior parte dei mezzi di comunicazione ha parlato del focolaio di influenza aviaria in Turchia, Romania, Croazia e Regno Unito del mese di ottobre 2005 [26]. In quel periodo in molti Paesi vi sono state dichiarazioni pubbliche riguardanti le scorte nazionali di antivirali acquistate dai governi [28,29].

Va segnalato che, alcuni Paesi, avevano livelli di prescrizione significativi anche prima del 2005, il che potrebbe essere un'indicazione di impieghi terapeutici o profilattici da parte dei medici. Il diverso schema di prescrizione rilevato in Grecia, con un elevato impiego nel 2003 e nel 2004, potrebbe essere dovuto alla diversa attività dell'influenza stagionale in quel Paese, con una più alta attività nei mesi di febbraio-aprile 2003, e poi dal mese di dicembre 2003 al primo mese del 2004.

Lo studio ha anche evidenziato una sostanziale variazione tra i tassi di prescrizione dei Paesi analizzati difficile da giustificare sul piano scientifico. Le ragioni possono essere legate a differenze nelle linee guida nazionali, nella pratica clinica, nelle strategie di marketing o nei rimborsi delle compagnie di assicurazione [30]. Tra i Paesi con un trascurabile ricorso ai farmaci anti-influenzali, il Regno Unito e i Paesi Bassi hanno linee guida, rivolte ai medici, relative all'uso dei farmaci antivirali che ne limitano il loro uso diffuso [4,12,31], mentre in Svizzera, la maggior parte delle compagnie di assicurazione non rimborsa l'uso di farmaci antivirali (D. Koch, comunicazione personale). Indagare questo fenomeno in modo più dettagliato legittimerebbe uno studio dedicato che sarebbe giustificato dal fatto che le ampie variazioni nell'uso di antivirali non riflettono al momento l'andamento osservato della sindrome simil-influenzale o dell'influenza e non possono essere considerate come aventi una base scientifica.

Sebbene l'analisi sia limitata ad analisi ecologiche, questi dati preliminari non indicano la presenza di correlazione tra l'incremento della resistenza tra i virus circolanti e l'uso maggiore di antivirali. Pertanto, sembra molto improbabile che l'uso di oseltamivir abbia determinato in Europa, nella stagione 2007-2008, la diffusione e la persistenza di virus influenzali di tipo A(H1N1) "adattati" e resistenti all'oseltamivir. La mutazione H274Y, che conferisce resistenza all'oseltamivir è più un fatto casuale, e i possibili fattori che ne determinano la presenza non sono noti [32].

Lo studio presenta numerosi limiti, oltre, come detto, a quello di essere ristretto a un livello di analisi ecologica. In primo luogo, i dati relativi alle prescrizioni di farmaci antivirali non rappresentano, necessariamente, tutti i farmaci consumati. Infatti, è possibile che alcuni dei

farmaci acquistati, non siano stati adoperati ma tenuti nelle "scorte private". Ciò sembra particolarmente probabile per i farmaci antivirali acquistati nel 2005 (anno di picco). In secondo luogo, i dati di Ims Health si basano su un campione di medici che non per forza è rappresentativo di tutti i medici dei Paesi considerati. In terzo luogo, i dati sono disponibili solo per un certo numero di Stati membri dell'Ue e dei Paesi Eea/Efta, e la situazione potrebbe essere molto diversa nei Paesi che non hanno partecipato allo studio. Inoltre, per diversi Paesi, gli unici dati disponibili sulla resistenza all'oseltamivir erano quelli relativi al primo trimestre del 2008.

Conclusione

Mentre l'esatta relazione tra l'uso di oseltamivir e la resistenza dei virus influenzali di tipo A(H1N1) all'oseltamivir rimane incerta, i dati disponibili non suggeriscono un legame tra il rapido aumento della percentuale dei virus resistenti e l'uso di oseltamivir in Europa.

L'uso di farmaci antivirali per l'influenza negli Stati membri dell'Ue dovrebbe essere attentamente monitorato in futuro. Sono necessari altri studi per valutare in che modo i tassi di prescrizione riflettano l'effettivo uso del farmaco da parte dei pazienti, al fine di esplorare le possibili cause della notevole variazione nel numero di prescrizioni riscontrata negli Stati membri dell'Ue e nei Paesi Eea/Efta. Inoltre, è auspicabile una discussione scientifica su quali siano i giusti indicatori per l'uso di questi farmaci. Studi virologici sono necessari per meglio comprendere i meccanismi alla base dello sviluppo della resistenza tra i virus influenzali di tipo A(H1N1) circolanti e per monitorare l'eventuale comparsa e diffusione della resistenza tra gli altri virus influenzali.

Studi epidemiologici sono necessari per comprendere i determinanti per lo sviluppo della resistenza, allo scopo di essere in grado di progettare interventi mirati e di valutare l'impatto sulla trasmissione e sull'esito clinico.

Riferimenti

1. Nichol KL. Complications of influenza and benefits of vaccination. *Vaccine*. 1999; 17 Suppl 1:S47-52.
2. Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine*. 1999; 17 Suppl 1:S3-10.
3. Fleming DM, Elliot AJ. The impact of influenza on the health and health care utilisation of elderly people. *Vaccine*. 2005; 23 Suppl 1:S1-9.
4. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of oseltamivir and amantadine for the prophylaxis of influenza. London: National Institute for Clinical Excellence; 2003 Sep. Technology Appraisal Guidance 67. Available from: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/67_Flu_prophylaxis_guidance.pdf
5. Moscona A. Oseltamivir resistance--disabling our influenza defences. *N Engl J Med*. 2005; 353(25):2633-6.
6. Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Rivetti D. Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 2:CD001169.
7. Fleming DM. Managing influenza: amantadine, rimantadine and beyond. *Int J Clin Pract*. 2001; 55(3):189-95.
8. von Itzstein M. The war against influenza: discovery and development of sialidase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6(12):967-74.
9. Jefferson TO, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3:CD001265.
10. Hayden FG. Antiviral resistance in influenza viruses – implications for management and pandemic response. *N Engl J Med*. 2006; 354(8):785-8.
11. Bright RA, Medina M, Xu X, Perez-Oronoz G, Wallis TR, Davis XM, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet*. 2005; 366(9492):1175-81.
12. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of zanamivir, oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza. London: National Institute for Clinical Excellence; 2003 Feb. Technology Appraisal Guidance 58. Available from: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/58_Flu_fullguidance.pdf

13. Lackenby A, Hungnes O, Dudman SG, Meijer A, Paget WJ, Hay AJ, et al. Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A(H1N1) viruses in Europe. *Euro Surveill.* 2008; 13(5):pii=8026. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=8026>
14. McKimm-Breschkin J, Trivedi T, Hampson A, Hay A, Klimov A, Tashiro M, et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47(7):2264-72
15. Monto AS, McKimm-Breschkin JL, Macken C, Hampson AW, Hay A, Klimov A, et al. Detection of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors in global surveillance during the first 3 years of their use. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(7):2395-402.
16. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet.* 2004; 364(9436):759-65.
17. Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55 Suppl 1:i5-i21.
18. Nicoll A, Ciancio B, Kramarz P, on behalf of the Influenza Project Team. Observed oseltamivir resistance in seasonal influenza viruses in Europe interpretation and potential implications. *Euro Surveill.* 2008; 13(5):pii=8025. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=8025>
19. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). Percentage oseltamivir resistance in A(H1N1) seasonal influenza virus detected in Europe. Stockholm: European Centre for Disease Control and Prevention; 2008. Available from: http://ecdc.europa.eu/Health_topics/influenza/antivirals_graph.html.
20. EUROSTAT website. Population and social conditions. European Commission. Available from: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page?_pageid=0,1136184,0_45572595&_dad=portal&_schema=PORTAL. [Accessed 3 June 2008].
21. Norwegian Prescription Database. Oslo: Norwegian Institute of Public Health. Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=238&trg=MainArea_5811&MainArea_5811=5903:0:15,4440:1:0:0::0:0. [Accessed 3 June, 2008].
22. Danish Prescription Database. Copenhagen: Danish Medicines Agency. Available from: <http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=1672>. [accessed 3 June, 2008].
23. Yasui K, Amano Y, Minami I, Nakamura S, Akazawa Y, Uchida N. Recent changes in the trends of seasonal influenza outbreaks in the Nagano Prefectural area of Japan: an oseltamivir effect? *J Infect Chemother.* 2007; 13(6):429-31.
24. World Health Organization (WHO). Influenza A(H1N1) virus resistance to oseltamivir. Geneva: World Health Organization. Available from: http://www.who.int/csr/disease/influenza/oseltamivir_summary/en/index.html. [Accessed 3 June, 2008].
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increased antiviral medication sales before the 2005-06 influenza season--New York City. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006; 55(10):277-9.
26. Ortiz JR, Kamimoto L, Aubert RE, Yao J, Shay DK, Bresee JS, et al. Oseltamivir prescribing in pharmacy-benefits database, United States, 2004-2005. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14(8):1280-3.
27. World Health Organization (WHO). H5N1 avian influenza: timeline of major events. Geneva: World Health Organization. Available from: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/ai_timeline/en/index.html. [Accessed 3 June, 2008].
28. Trakatellis A. A high level policy report. Pandemic Influenza in the EU: Are we sufficiently prepared?. Brussels: European Parliament; 2007. Available from: [http://www.atrakatellis.gr/Events/19/Final%20report%20\(3\).pdf](http://www.atrakatellis.gr/Events/19/Final%20report%20(3).pdf)
29. Meijer A, Lackenby A, Hay A, Zambon M. Influenza antiviral susceptibility monitoring activities in relation to national antiviral stockpiles in Europe during the winter 2006/2007 season. *Euro Surveill.* 2007; 12(4):pii=698. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=698>
30. Stephenson I, Clark TW, Pareek M. Antiviral treatment and prevention of seasonal influenza: A comparative review of recommendations in the European Union. *J Clin Virol.* 2008; 42(3):244-8.
31. Centre for Infectious Diseases Control Netherlands (CIb). Influenza. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Available from: <http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/Influenza/Influenza.jsp>. [Accessed 25 January 2009].
32. Ives JA, Carr JA, Mendel DB, Tai CY, Lambkin R, Kelly L, et al. The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 2002; 55(2):307-17.