

CCDR  RMTTC

1 March 2006 • Volume 32 • ACS-2

le 1<sup>er</sup> mars 2006 • Volume 32 • DCC-2

ISSN 1188-4169

**An Advisory Committee Statement (ACS)****Advisory Committee On Immunization (NACI)\*†  
UPDATE ON INFLUENZA VACCINATION FOR THE  
2005-2006 SEASON****Preamble**

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public health advice relating to immunization. The Public Health Agency of Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and is disseminating this document for information purposes. People administering the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the Public Health Agency of Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.

**\*Members:** Dr. M. Naus (Chair), Dr. T. Tam (Executive Secretary), Dr. S. Dobson, Dr. B. Duval, Dr. J. Embree, Ms. A. Hanrahan, Dr. J. Langley, Dr. A. McGeer, Dr. K. Laupland, Dr. M.N. Primeau, Dr. B. Tan, Dr. B. Warshawsky, Dr. S. McNeil.

**Liaison Representatives:** S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. J.C. Smith (CDC), Dr. D. Money (SOGC), A. Honish (CNCI), Dr. B. Larke (CCMOH), Dr. B. Law (ACCA), Dr. M. Salvadori (AMMI Canada), Dr. S. Rechner (CFPC), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson (CPS), Dr. D. Scheifele (CAIRE).

**Ex-Officio Representatives:** Dr. S. Deeks (CIDPC), Dr. H. Rode (BGTD), Dr. M. Lem (FNIHB), Dr. M. Tepper (DND).

†This statement was prepared by Dr. Salwa Bishay (CIDPC), Dr. Theresa Tam (CIDPC) and Dr. Joanne Langley. It was approved by NACI and by the Public Health Agency of Canada (PHAC).

**Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)****Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)\*†  
MISE À JOUR SUR LA VACCINATION ANTIGRIPPALE  
POUR LA SAISON 2005-2006****Préambule**

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin devraient également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par les fabricants autorisés des vaccins au Canada. Les fabricants ont uniquement fait approuver le vaccin et démontré son innocuité et son efficacité lorsqu'il est utilisé selon la monographie du produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

**\*Membres :** D<sup>re</sup> M. Naus (présidente), D<sup>re</sup> T. Tam (secrétaire administrative), D<sup>r</sup> S. Dobson, D<sup>r</sup> B. Duval, D<sup>r</sup> J. Embree, M<sup>me</sup> A. Hanrahan, D<sup>r</sup> J. Langley, D<sup>r</sup> A. McGeer, D<sup>r</sup> K. Laupland, D<sup>r</sup> M.-N. Primeau, D<sup>r</sup> B. Tan, D<sup>r</sup> B. Warshawsky, D<sup>r</sup> S. McNeil.

**Représentants de liaison :** S. Callery (CHICA), D<sup>r</sup> J. Carsley (ACPS), D<sup>r</sup> J.C. Smith (CDC), D<sup>r</sup> D. Money (SOGC), A. Honish (CNCI), D<sup>r</sup> B. Larke (CMHC), D<sup>r</sup> B. Law (CCEC), D<sup>r</sup> M. Salvadori (AMMI Canada), D<sup>r</sup> S. Rechner (CMFC), D<sup>r</sup> J. Salzman (CCMTMV), D<sup>r</sup> L. Samson (SCP), D<sup>r</sup> D. Scheifele (CAIRE).

**Membres d'office :** D<sup>r</sup> S. Deeks (CPCMI), D<sup>r</sup> H. Rode (DPBTG), D<sup>r</sup> M. Lem (DGSPNI), D<sup>r</sup> M. Tepper (MDN).

†La présente déclaration a été rédigée par le D<sup>r</sup> Salwa Bishay (CPCMI), la D<sup>re</sup> Theresa Tam (CPCMI) et la D<sup>re</sup> Joanne Langley. Elle a été approuvée par le CCNI et l'Agence de santé publique du Canada (ASPC).

## Introduction

Since the publication of the Statement on Influenza Vaccination for the 2005-2006 season on 15 June, 2005<sup>(1)</sup>, the National Advisory Committee on Immunization has received information regarding the high rate of adamantane resistance among circulating influenza A (H3N2) viruses. This update will provide an interim recommendation on the use of antiviral agents for the remainder of the 2005-2006 influenza season. Since NACI does not provide recommendations on treatment, this recommendation is limited to chemoprophylaxis.

For more detailed information regarding the use of antivirals and the epidemiology of influenza in Canada, readers are referred to the 6th edition of the *Canadian Immunization Guide*<sup>(2)</sup>, the June 2005 NACI Statement on Influenza Vaccination for the 2005-2006 Season<sup>(1)</sup>, and the most recent *FluWatch* reports<sup>(3)</sup>.

## National and international surveillance for antiviral resistance

Two antiviral drugs are approved for the prophylaxis of influenza in Canada: amantadine, an adamantane (or M2 ion channel inhibitor), and oseltamivir (Tamiflu®), a neuraminidase inhibitor. The adamantanes are active only against influenza A viruses, whereas neuraminidase inhibitors are active against both influenza A and B viruses.

Resistance of influenza A viruses to adamantanes can occur spontaneously or emerge rapidly during treatment<sup>(4)</sup>. A single point mutation in the codons for amino acids at positions 26, 27, 30, 31, or 34 of the M2 protein confers cross-resistance to both amantadine and rimantadine. Drug-resistant genotypes correlate with phenotypic resistance as determined by biological assays<sup>(5)</sup>. Adamantane-resistant viruses can be transmitted from one person to another and retain their pathogenicity. Adamantanes will have no effect in preventing an infection caused by a resistant virus<sup>(6)</sup>.

The National Microbiology Laboratory (NML) of the Public Health Agency of Canada has completed genetic sequencing for 57 influenza A (H3N2) isolates submitted by four provinces from 23 September, 2005, to 19 January, 2006, the results of which show that 51 isolates (89%) contain an amino acid change at position 31 of the M2 protein from serine to asparagines (a S31N substitution), which confers resistance to amantadine. The only influenza A (H1N1) strain sequenced at the NML during the current season is sensitive to amantadine.

The United States has seen similar results: 91% of influenza A (H3N2) viruses that have been screened for antiviral resistance at the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) have demonstrated resistance to the adamantane antiviral drugs. Among the three influenza A (H1N1) strains tested by the CDC, none contained any mutations associated with resistance. All U.S. influenza viruses screened for antiviral resistance at CDC have been susceptible to the neuraminidase inhibitors (oseltamivir)<sup>(7)</sup>.

A recent study of the worldwide prevalence of adamantane-resistant influenza A viruses showed a significant increase in adamantane resistance among field isolates since the 2002-2003 season (from under 2% prior to 2002 to 13.3% during 2002-2003). Although amantadine has been used for chemoprophylaxis against influenza A in long-term care facilities in Canada for many years, the prevalence of resistance has been low. The frequency of adamantane resistance among influenza A isolates

## Introduction

Depuis la publication de la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2005-2006, le 15 juin 2005<sup>(1)</sup>, le Comité consultatif national de l'immunisation a appris que des virus grippaux de type A (H3N2) en circulation présentaient un taux élevé de résistance aux adamantanes. La présente mise à jour contient une recommandation provisoire relativement à l'utilisation des agents antiviraux pour le reste de la saison grippale 2005-2006. Comme le CCNI ne formule pas de recommandations thérapeutiques, cette recommandation se limite à la chimioprophylaxie.

Pour obtenir des renseignements plus détaillés sur l'utilisation des antiviraux et l'épidémiologie de la grippe au Canada, le lecteur est prié de consulter la 6<sup>e</sup> édition du *Guide canadien d'immunisation*<sup>(2)</sup>, ainsi que la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2005-2006 du CCNI de juin 2005<sup>(1)</sup> et les derniers rapports de *Surveillance de la grippe*<sup>(3)</sup>.

## Surveillance nationale et internationale de la résistance aux antiviraux

Deux antiviraux ont été approuvés pour la prophylaxie de la grippe au Canada : l'amantadine, un adamantane (ou inhibiteur du canal ionique M2), et l'oseltamivir (Tamiflu®), un inhibiteur de la neuraminidase. Les adamantanes sont actifs uniquement contre les virus de la grippe A, alors que les inhibiteurs de la neuraminidase sont efficaces contre les virus A et B.

La résistance des virus de type A aux adamantanes peut survenir spontanément ou apparaître rapidement durant le traitement<sup>(4)</sup>. Une seule mutation ponctuelle dans les codons codant les acides aminés en position 26, 27, 30, 31 ou 34 de la protéine M2 confère une résistance croisée à la fois à l'amantadine et à la rimantadine. Il existe une corrélation entre les génotypes pharmacorésistants et la résistance phénotypique déterminée par des épreuves biologiques<sup>(5)</sup>. Les virus résistants aux adamantanes peuvent être transmis d'une personne à l'autre et conserver leur pathogénicité. Les adamantanes n'aideront aucunement à prévenir une infection causée par un virus résistant<sup>(6)</sup>.

Le Laboratoire national de microbiologie (LNM) de l'Agence de santé publique du Canada a terminé le séquençage génétique de 57 isolats de la grippe A (H3N2) soumis par quatre provinces du 23 septembre 2005 au 19 janvier 2006; les résultats de ce séquençage montrent que 51 isolats (89 %) sont porteurs d'une mutation au niveau des acides aminés en position 31 de la protéine M2 (serine remplacée par une asparagine (substitution S31N)), mutation qui confère une résistance à l'amantadine. La seule souche de type A (H1N1) séquencée au LNM durant la présente saison était sensible à l'amantadine.

Les États-Unis ont obtenu des résultats similaires : 91 % des virus de la grippe A (H3N2) qui ont fait l'objet d'une étude de sensibilité aux antiviraux aux Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont affiché une résistance aux antiviraux de la classe des adamantanes. Parmi les trois souches A (H1N1) testées par les CDC, aucune ne contenait de mutations associées à une résistance. Tous les virus grippaux des É.-U. dont la sensibilité aux antiviraux a été étudiée aux CDC étaient sensibles aux inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir)<sup>(7)</sup>.

Une étude récente de la prévalence des virus grippaux A résistants aux adamantanes dans le monde a mis en évidence une augmentation importante de la résistance aux adamantanes dans les isolats prélevés sur le terrain depuis la saison 2002-2003 (qui est passée de moins de 2 % avant 2002 à 13,3 % en 2002-2003). Bien que l'amantadine soit utilisée depuis de nombreuses années pour la chimioprophylaxie contre le virus A dans les établissements de soins prolongés au Canada, la prévalence de la résistance est faible. La fréquence de la résistance aux adamantanes parmi

tested by the NML from 1998-1999 to the 2002-2003 season has been very low (1.3% for the 1998-1999 season, 0.4% for the 1999-2000 season, 0% for the 2000-2001 season, and 0.7% for the 2001-2002 season). However, in the 2003-2004 season, 30% of Canadian influenza A (H3N2) isolates demonstrated amantadine resistance. Neuraminidase inhibitor resistance remains rare worldwide<sup>(5)</sup>.

## Recommendations

Annual seasonal vaccination remains the primary strategy for preventing influenza and the most effective means to reduce its impact.

The 2005-2006 NACI influenza statement recommends the prophylactic use of either amantadine or oseltamivir against influenza<sup>(1)</sup>. However, on the basis of the high rates of resistance to amantadine detected among influenza A (H3N2) viruses tested during this season, NACI is recommending that amantadine should not be used for the prophylaxis of influenza in Canada for the remainder of the 2005-2006 season, and that oseltamivir should be used if an antiviral medication is indicated for influenza chemoprophylaxis.

Testing of influenza isolates at the NML for the 2005-2006 season will continue, and recommendations will be updated according to the results.

## References

1. National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Statement on influenza vaccination for the 2005-2006 season*. CCDR 2005;31(ACS-6):1-30. URL: <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/05vol31/asc-dcc-6/index.html>>.
2. Health Canada. *Influenza vaccine*. In: *Canadian immunization guide*, 6th ed. Ottawa: Health Canada, 2002;120-7. Cat N° H49-8/2002E. URL: <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index.html>>.
3. FluWatch reports. URL: <<http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/index.html>>.
4. Belshe RB, Smith MH, Hall CB et al. *Genetic basis of resistance to rimantadine emerging during treatment of influenza virus infection*. J Virol 1988;62:1508-12.
5. Bright RA, Medina MJ, Xu X et al. *Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: A cause for concern*. Lancet 2005;366:1175-81.
6. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD et al. *Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families*. N Engl J Med 1989;321(25):1696-1702.
7. CDC Health Alert. *CDC recommends against the use of amantadine and rimantadine for the treatment or prophylaxis of influenza in the United States during the 2005-06 influenza season*. URL: <<http://www.cdc.gov/flu/han011406.htm>>. Accessed 18 January, 2006.

les isolats de la grippe A testés par le LNM entre 1998-1999 et 2002-2003 est très basse (1,3 % pour la saison 1998-1999, 0,4 % pour la saison 1999-2000, 0 % pour la saison 2000-2001, et 0,7 % pour la saison 2001-2002). Toutefois, au cours de la saison 2003-2004, 30 % des isolats canadiens de la grippe A (H3N2) ont présenté une résistance à l'amantadine. La résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase demeure rare dans le monde<sup>(5)</sup>.

## Recommandations

La vaccination saisonnière annuelle demeure la principale stratégie de prévention de la grippe et le moyen le plus efficace de réduire son impact.

La déclaration sur la vaccination antigrippale de 2005-2006 du CCNI recommande l'usage prophylactique soit de l'amantadine ou de l'oseltamivir pour lutter contre la grippe<sup>(1)</sup>. Compte tenu des taux élevés de résistance à l'amantadine parmi les souches A (H3N2) testées durant la présente saison, le CCNI recommande cependant de ne pas utiliser l'amantadine pour la prophylaxie antigrippale au Canada pour le reste de la saison 2005-2006 et d'employer plutôt l'oseltamivir si une médication antivirale est indiquée pour prévenir la grippe.

L'analyse des isolats de virus grippal pour la saison 2005-2006 se poursuit au LNM et les recommandations seront mises à jour à la lumière des résultats obtenus.

## Références

1. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2005-2006*. RMTC 2005;31(DCC-6):1-30. URL : <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/05vol31/asc-dcc-6/index.html>>.
2. Santé Canada. *Vaccin contre l'influenza*. Dans: Guide canadien d'immunisation, 6<sup>e</sup> éd., Ottawa : Santé Canada, 2002;165-72. N° de cat. H49-8/2002F. URL : <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index.html>>.
3. Les rapports FluWatch. URL: <<http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/index.html>>.
4. Belshe RB, Smith MH, Hall CB et coll. *Genetic basis of resistance to rimantadine emerging during treatment of influenza virus infection*. J Virol 1988;62:1508-12.
5. Bright RA, Medina MJ, Xu X et coll. *Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: A cause for concern*. Lancet 2005;366:1175-81.
6. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD et coll. *Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families*. N Engl J Med 1989;321(25):1696-1702.
7. CDC Health Alert. *CDC recommends against the use of amantadine and rimantadine for the treatment or prophylaxis of influenza in the United States during the 2005-06 influenza season*. URL: <<http://www.cdc.gov/flu/han011406.htm>>. Accessed 18 January, 2006.

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere. Copies of the report or supplements to the CCDR can be purchased through the Member Service Centre of the Canadian Medical Association.

Nicole Beaudoin  
Editor-in-Chief  
(613) 957-0841

Kim Hopkinson  
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the Editor-in-Chief  
Public Health Agency of Canada  
Scientific Publication and Multimedia Services  
130 Colonnade Rd, A.L. 6501G  
Ottawa, Ontario K1A 0K9

To subscribe to this publication, please contact:  
Canadian Medical Association  
Member Service Centre  
1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6  
Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 or (888) 855-2555  
FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: \$110 (plus applicable taxes) in Canada; \$147 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at  
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 41190522

© Minister of Health 2006

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de santé publique du Canada ne peut être tenue responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs. Pour acheter des copies du RMTC ou des suppléments au rapport, veuillez communiquer avec le Centre des services aux membres de l'Association médicale canadienne.

Nicole Beaudoin  
Rédactrice en chef  
(613) 957-0841

Kim Hopkinson  
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à  
Rédactrice en chef  
Agence de santé publique du Canada  
Section des publications scientifiques et services  
multimédias, 130, chemin Colonnade, I.A. 6501G  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :  
Association médicale canadienne  
Centre des services aux membres  
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6  
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou (888) 855-2555  
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 110 \$ (et frais connexes) au Canada; 147 \$ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à  
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 41190522

© Ministre de la Santé 2006