

급성 골수성 백혈병 환자에서 발생한 Oseltamivir 내성 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 1예

이요한¹ · 김효열¹ · 김현수¹ · 어 영² · 김영근¹ · 김보라¹ · 정호연¹ · 김우택¹ · 이화중³연세대학교 원주의과대학 내과학교실¹, 진단검사의학교실², 질병관리본부 국립보건연구원 감염병센터 인플루엔자바이러스과³

A Case of Oseltamivir-Resistant Pandemic Influenza (H1N1 2009) in a Patient with Acute Myeloid Leukemia

Oseltamivir is the drug of choice for patients with pandemic influenza (H1N1 2009). However, sporadic cases of oseltamivir resistance have been described worldwide. Up to March 2010, a total of 11 strains (2.2% of tested isolates) of oseltamivir-resistant pandemic influenza (H1N1 2009) have been discovered in South Korea. We report a case of 46-year-old man with acute myeloid leukemia in whom an oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 virus was isolated. Despite high dose oseltamivir therapy for 10 days he had persistent symptoms and showed positive results in repeated real-time RT-PCR for pandemic influenza (H1N1 2009) virus from nasopharyngeal specimen. The patient improved eventually after oseltamivir was replaced by zanamivir inhalation.

Key Words: Pandemic influenza (H1N1 2009), Oseltamivir, Antiviral resistance, Leukemia

Yo Han Lee¹, Hyo Youl Kim¹, Hyun Soo Kim¹, Young Uh², Young Keun Kim¹, Bo Ra Kim¹, Ho Yeon Jung¹, Woo Taek Kim¹ and Hwajung Yi³

Departments of Internal Medicine¹ and Laboratory Medicine², Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju; Division of Influenza Virus³, Center for Infectious Diseases, National Institute of Health, Korea Centers for Disease Control and Prevention, Seoul, Korea

서론

대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스는 M2억제제인 amantadine과 rimantadine에는 자연내성을 보이며, neuraminidase 억제제인 oseltamivir (타미플루[®])와 zanamivir (리렌자[®])에는 감수성이 있다. 구강 흡입제인 zanamivir는 천식이나 만성폐질환이 있는 환자에서는 급기이고 어린 소아들에서 투여가 쉽지 않다. 그 때문에 oseltamivir가 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 선택치료제로 권장하였다. 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)와 2008-2009 절기에 유행하였던 A/H1N1 계절인플루엔자의 가장 큰 차이점 중에 하나는 oseltamivir에 대한 내성 양상으로 2008-2009 절기 A/H1N1 계절인플루엔자는 oseltamivir에 대해 내성이 거의 100%에 달하지만 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에서는 내성이 매우 드물다(1, 2). 2008-2009 A/H1N1 계절인플루엔자 바이러스에서의 oseltamivir 내성은 neuraminidase의 275번째 아미노산 histidine이 tyrosine으로 치환되는 H275Y 돌연변이에 의한 것으로 알려져 있다(3). 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 감염된 환자에서 분리된 A/H1N1 바이러스에서도 H275Y neuraminidase 돌연변이가 산발적으로 보고되어왔다. 이들 중례의 대부분은 면역저하자이거나 oseltamivir를 예방적으로 사용한 환자들이었다(4-

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: April 11 2010

Accepted: April 22 2010

Corresponding author: Hyo Youl Kim, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 162, Ilsan-dong, Wonju 220-701, Korea

Tel: +82-33-741-1206, Fax: +82-33-748-1206

E-mail: hyksos@yonsei.ac.kr

www.icjournal.org

7). 세계보건기구의 Global Influenza Surveillance Network (GISN)에 속하는 90여 개국에서 동정한 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스 중 oseltamivir 내성 바이러스는 2009년 4/4분기에 대부분 보고되었으며, 2010년 4월 7일까지 총 278건이 확인되었다(8). 이들은 모두 H275Y 돌연변이를 가지고 있어 oseltamivir에는 내성을 보였으나 zanamivir에는 감수성이었다. 국내에서도 2009년 제36주차부터 2010년 제13주차까지 전국 105개 민간의료기관이 참여하는 실험실 감시(질병관리본부)에서 동정된 인플루엔자 바이러스의 유전자 분석 결과 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스 499 분리주 중 11주가 oseltamivir 내성을 보여 2.2%의 내성률을 보였다(9).

본 저자들은 급성 골수성 백혈병을 진단받고 유도 항암 화학요법을 시행한 46세 남자 환자에서 발생한 oseltamivir 내성 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)를 경험하였다. 아직까지 oseltamivir 내성 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 감염 증례가 많지 않은 상황에서 본 증례의 임상경과와 치료과정이 oseltamivir 내성 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스의 발생 기전을 추측하고 이들 바이러스에 의한 감염이 환자들에 미치는 영향을 이해하는데 도움이 될 것으로 사료되어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

46세 남자로 1개월 전부터 시작된 요통, 어지러움, 경증의 호흡곤란으로 개인병원 진료를 받아오다가 말초혈액검사에서 백혈병이 의심되어 2009년 11월 2일 3차 대학병원으로 전원 되어 1인 병실로 입원하였다. 보름 전까지 택시기사로 일하였으며, 22년 전 교통사고로 좌측 아래팔 골절로 수술 받은 것 외에 특이 과거력은 없었다. 입원 당시 활력 징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박수는 분당 72회, 호흡수는 분당 18회, 체온은 36.4°C이었다. 의식은 명료하였으며, 흉부 진찰 소견에서 호흡음은 깨끗하였고 수포음이나 천명은 들리지 않았다. 심박동수는 규칙적이었고 심잡음은 없었다. 목의 림프절은 촉진되지 않았으며 간비장비대는 없었다. 혈액검사에서 백혈구 10,000/mm³ (중성구 58.5%, 림프구 19.1%, 단핵구 6.6%, 호산구 14.1%), 혈색소 7.1 g/dL, 적혈구 용적률 20.7%, 혈소판 53,000/mm³이었다. 혈청 생화학검사는 C-반응단백 5.92 mg/dL, 총 단백 6.7 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, AST 17 IU/L, ALT 27 IU/L, ALP 82 IU/L, LDH 650 IU/L, 혈액요소질소 8.8 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL, 총 빌리루빈 0.2 mg/dL, 칼슘 9.1 mg/dL, 인 3.7 mg/dL, 혈청 철 119 µg/dL, TIBC 232 µg/dL, ferritin 1,650 µg/mL 이상이었고, 말초혈액바른표본에서 백혈구의 수는 정상 범위였으나 Auer rods를 함유한 많은 수의 모세포(blast)가 관찰되었다. 입원 2일째 시행한 골수 생검에서 급성 골수성 백혈병 M2 아형으로 진단되었다.

입원 2일째 발열과 두통이 발생하였고, 호흡기 증상이나 다른 감염의 증거는 없었으나 면역저하자인 것을 감안하여 경험적 항생제로 정주용 cefpiramide (1 g b.i.d.)와 경구 levofloxacin (750 mg q.d.)을 투여하였으며, 동시에 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 감염 여부를 확인하기 위해 비인두 검체로 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 대한 real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) 검사를 시행하였으나 음성이었다. 입원 5일째에 발열 외에 기침, 가래가 새로이 발생하였고, 혈액검사에서 백혈구 12,200/mm³, C-반응단백 8.72 mg/dL로 상승하였으며, 호흡잡음이 청진되어 시행한 가슴엑스선촬영과 폐 전산화단층촬영에서 국소 폐렴의심 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 다시 시행한 real-time RT-PCR 검사에서 cycle threshold (Ct) 값 24.43으로 양성을 보여 oseltamivir 150 mg을 하루에 2회씩 고용량으로 경구투약하기 시작하였다. 객담배양검사에서 동정된 세균은 없었다. 입원 6일째에 발열이 지속되고 백혈구가 17,130/mm³까지 증가하였으나 위험 대비 효과를 고려하여 급성 골수성 백혈병에 대한 치료를 더 이상 미룰 수 없다는 의료진의 판단 하에 idarubicin과 cytarabine 조성으로 항암화학요법을 시행하였다. 항암 화학요법을 하는 중에 흉부엑스선촬영에서 새로운 폐 침윤 발생은 없었다. 입원 10일째에 백혈구 2,340/mm³, 중성구 1,370/mm³로 감소하였으나 이는 항암치료로 인한 호중구 감소로 판단하였고, 발열이 지속되어 다시 추적 시행한 real-time RT-PCR 검사를 하였는데 역시 양성 (Ct 값 25.39) 결과를 보여 oseltamivir를 같은 용량으로 계속 투여하였다. 입원 15일째 흉부엑스선사진에서 새롭게 확인된 폐침윤은 없었으나 발열이 계속되고 C-반응단백이 16.95 mg/dL까지 증가하여, 4번

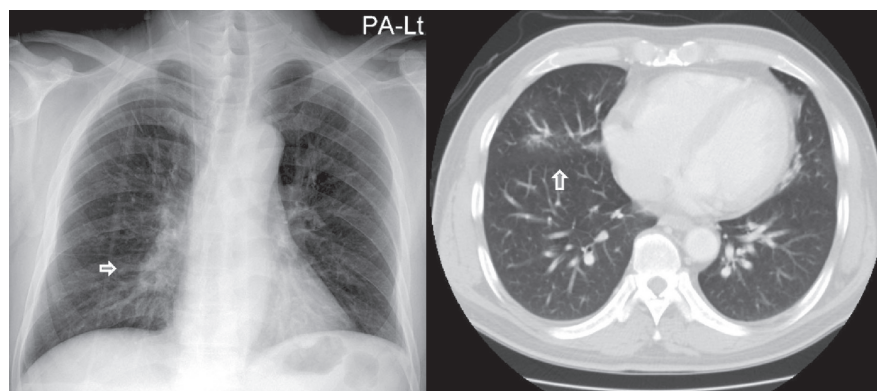


Figure 1. Chest radiograph (left) and contrast-enhanced CT scan (right) show a focal consolidation on middle lobe area of right lung (arrow) on the 5th day of admission

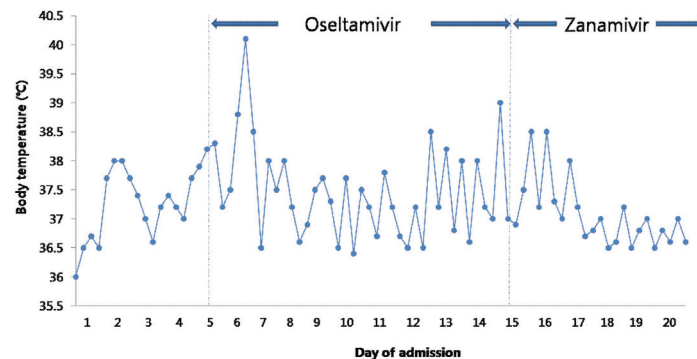


Figure 2. Body temperature changes according to hospitalization days and treatment.

째 real-time RT-PCR 검사를 시행한 결과 다시 양성(Ct 값 28.81)을 보였다. 이전 검사와 비교했을 때 Ct 값이 감소하지 않은 채 큰 차이가 없어 oseltamivir 내성 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스 감염 가능성을 고려하여 zanamivir 구강 흡입제로 변경 치료를 하기 시작하였다. 입원 17일째부터 발열이 감소하고 기침, 가래, 두통 등의 증상이 호전 추세를 보였으며, C-반응단백도 6.80 mg/dL로 감소하였다. 입원 20일째에 추적 시행한 5번째 rRT-PCR 검사에서도 양성을 보였으나 Ct 값이 34.67로 낮은 바이러스 역가를 보였고, 호흡기 증상이나 발열은 소실되었다. 입원 24일째에 시행한 6번째 real-time RT-PCR 검사는 음성으로 보고되어 zanamivir 흡입제 투여를 중단하였고 환자는 합병증 없이 회복되어 퇴원하였다. 치료제 변화에 따른 병상 일수 별 체온의 변화 양상을 Fig. 2에 제시하였다.

입원 17일째 얻은 비인두 검체로 환자에서 분리된 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스의 neuraminidase (NA) 유전자에 oseltamivir에 대한 내성과 관련된 변이가 존재하는지 염기서열 분석을 시행하였다. 환자의 검체에서 QIAamp viral RNA kit을 이용해 viral RNA를 분리하였고, 분리된 RNA는 기존의 rRT-PCR 실험방법에 의해 neuraminidase(NA) 유전자를 증폭하였다(10, 11). NA 유전자의 염기서열은 Big-Dye terminator sequencing reaction kit을 이용해 ABI 3700 DNA analyzer를 이용해 분석하였다. NA 유전자에서 oseltamivir 내성과 관련된 유전자 변이가 예상되는 부분의 염기서열을 ISED의 염기서열 분석 도구를 이용해서 분석하였고, 결과 인플루엔자 A/H1N1 형에서 oseltamivir 내성과 관련된 H275Y변이(NA 유전자 염기서열 C823T 변이)가 발견되었다(Fig. 3).

고찰

본 증례에서 분리된 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스의 oseltamivir 내성과 관련된 H275Y 돌연변이는 질병관리본부 감염병센터 인플루엔자바이러스과에서 확인하였으며, 국내에서 두 번째 oseltamivir 내성 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 감염 사례에 해당한다. 본 증례의 oseltamivir 내성 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 획득 경로에 대해서는 명확한 결론을 내릴 수 없지만 면역저하상태로 인

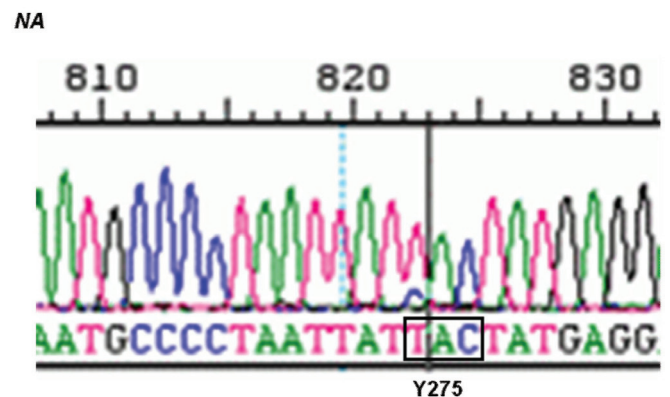


Figure 3. Oseltamivir resistant genetic substitution in NA (neuraminidase) of pandemic influenza A (H1N1 2009) viruses from the patient's nasopharyngeal specimen on hospital day 17. NA gene sequence product was generated by RT-PCR and directly sequenced. Nucleotide sequence TAC (encoding tyrosine) in box exhibits that the viruses contain oseltamivir resistant maker (Y275) on their NA. In the figure, single letters and numbers denote abbreviations of individual amino acids and amino acid sequences numbering, respectively.

해 oseltamivir 사용에도 바이러스 배출이 길어지면서 치료과정 중에 내성 H275Y 돌연변이가 선택되었을 가능성과 감염 초기부터 내성 바이러스에 감염되었을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 입원 당시에는 발열이 없다가 입원 2일째부터 발열과 두통이 있었고, 기침, 가래와 같은 호흡기 증상은 입원 5일째 발생하여 원내감염의 가능성이 있지만 oseltamivir 내성 돌연변이가 확인된 이후 시행한 역학조사에서는 환자가 입원 시부터 1인 병실을 사용하였고, 발병 전후 환자와 접촉한 의료진과 환자를 간병하거나 면회한 보호자들 중에 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 유사 증상을 보였던 사람은 없어 직접적인 노출 경로는 증명하지 못하였다. 당시는 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)가 한창 유행이던 시기로 다른 병동에 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 입원환자가 있긴 하였지만 철저한 감염관리가 이루어지고 있었고 환자가 입원한 병동에는 발병 전후 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)로 입원한 환자는 없었다. 환자가 면역저하 상태이고 발병 후에도 증상을 크게 느끼지 못하였던 점으로 보아 입원 전에 지역사회에서 획득되었을 가능성도 배제할 수 없다. Oseltamivir 내성 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 지역사회 내 집단 발병 예로 베트남에서 같은 기차를 타고 가던 7명의 학생

들에서 발생하였는데, 이 중 6명은 같은 객차를 타고 있었으며, 이들 중 어느 누구도 oseltamivir를 예방적으로 사용하지 않아 지역사회로의 oseltamivir 내성 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 확산 가능성을 시사하였다(12). 인플루엔자 바이러스에 감염된 면역저하 환자에서 항바이러스 치료에도 불구하고 장기간 바이러스 배출이 이루어지면서 내성이 발생할 기회가 증가한다는 연구보고들이 있다(13, 14). 지금까지 외국에서 보고된 oseltamivir 내성 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 증례들은 대부분 면역저하자이거나 예방적으로 oseltamivir를 투여 받았던 사람들이었다(4-7). 최근 2명의 면역저하 환자에서 oseltamivir를 이용한 치료과정 중에 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스에서 H275Y 내성 돌연변이가 빠르게 획득된 증례가 보고되었다(15).

국내에서 oseltamivir 내성 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스의 분리율이 매우 낮고 대부분 타미플루 투여 받았던 환자들에서 발생하였다는 점을 감안할 때 지역사회에서 oseltamivir 내성 바이러스가 획득되었다기 보다 면역저하 상태에서 타미플루 치료 과정 중에 oseltamivir 내성 바이러스가 선택되었을 가능성이 높다. 본 증례가 외국의 증례들과 다른 점은 oseltamivir 투여를 초기부터 성인 추천 용량인 75 mg 하루 2회 투여 대신 두 배 용량인 150 mg을 하루 2회 투여하였다는 것이다. 그럼에도 불구하고 바이러스 배출이 지속된 것은 급성 골수성 백혈병 자체에 의한 면역저하에 추가적으로 같은 시기에 시작된 유도 항암 화학요법으로 인한 면역저하 상태의 증폭이 큰 원인으로 작용하였을 것 같다. 일부 전문가는 심한 면역저하 환자와 장기이식 환자에서 발생한 중증 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 감염 치료에 oseltamivir 두 배 용량 사용을 권장하고 있으나 두배용량치료 방법의 이점은 아직 증명되어 있지는 않다(16).

대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스에서의 oseltamivir 내성 기전은 대부분의 A/H1N1 계절인플루엔자 바이러스에서 보이는 neuraminidase 유전자의 275번째 아미노산이 histidine에서 tyrosine으로 치환되는 돌연변이에 의해 획득된다. 이와 같은 돌연변이는 neuraminidase의 활성부위에 oseltamivir가 부착하는 것을 막아 발생하며, 하지만 zanamivir의 부착에는 영향을 주지 않아 현재까지 동정된 oseltamivir 내성 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스는 모두 zanamivir에 감수성이 있는 것으로 알려져 있다(3). 또한 예방적으로 oseltamivir를 투여했던 환자에서 223번째 아미노산이 isoleucine에서 valine으로 치환되는 I223V 돌연변이도 같이 보고되었는데, 이 경우 역시 zanamivir에는 치료 효과가 있는 것으로 알려져 있다(6). 폐렴이 생긴 경우 zanamivir 흡입제의 효과는 제한적인 것으로 알려져 있지만 본 증례는 폐 영상상조에서 폐렴이 의심되는 정도로 국소 폐 침윤만 있었고, zanamivir 흡입제 사용의 순응도가 좋아 zanamivir로 치료제 흡입으로 임상 효과가 나타났던 것으로 판단된다. Oseltamivir 내성 인플루엔자 바이러스에 대해 최근 개발된 peramivir 주사제는 교차 내성을 보이는 것으로 알려져 있고, zanamivir는 구강 흡입이 쉽지 않고 이로 인한 유해작용이 많아 이들 환자들에 대해 향후 새로운 항바이러스 개발이 시급하다(1).

본 증례에서 발견된 H275Y 돌연변이가 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스는 국내와 외국에서 보고된 다른 oseltamivir 내성 대

유행 인플루엔자(H1N1 2009) 증례들에서 발견된 동일한 돌연변이가 이러스이나, 미국에서 보고되었던 I223V 변이 및 zanamivir 관련 변이는 관찰되지 않았다. 본 증례에서 동정된 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 대한 표현형 내성검사는 시행하지 못하였으나 임상적으로는 oseltamivir 내성에 합당한 임상 경과를 관찰할 수 있었다.

본 증례는 급성 골수성 백혈병이라는 중증 기저질환을 가지고 있었지만 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 감염으로 인해 지속적인 발열과 경한 호흡기 증상 및 경미한 폐 침윤만 동반되었을 뿐 중증 경과를 보이지는 않았다. 최근 호주와 미국에서 각각 장기이식 후 면역억제제를 복용한 환자와 급성 림프구성 백혈병으로 고 용량 항암 화학요법을 시작한 환자에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 중증 감염으로 장기간 oseltamivir 치료 후 oseltamivir 내성 H275Y 돌연변이가 발견된 증례가 보고되었는데, 두 증례 모두 본 증례와는 다르게 치명적인 결과를 보였다(17, 18). 실험실과 동물 실험에서 neuraminidase 억제제 내성 바이러스가 야생형 바이러스에 비해 덜 안정된 상태로 전염성과 병독성이 약화된다는 연구 결과가 있다. 그러나 영국 웨일즈와 미국에서 H275Y 돌연변이 바이러스의 병원 내 집단 발병 예를 보면 일부 면역저하 환자들에서 치명적인 결과를 보여 전염성과 병독성이 그대로 유지될 수 있음을 시사하였다(7, 19).

대부분의 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)는 oseltamivir 투여로 임상 경과가 호전되지만 본 증례와 같이 심한 면역저하자의 경우 oseltamivir 내성 바이러스가 발현될 수 있으며, 치명적인 결과를 야기할 수 있음을 염두에 두어야 하겠다.

References

1. Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, Poland GA. 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc* 2010;85:64-76.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>. Accessed 8 February 2010.
3. Moscona A. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza. *N Engl J Med* 2009;360:953-6.
4. Baz M, Abed Y, Papenburg J, Bouhy X, Hamelin ME, Boivin G. Emergence of oseltamivir-resistant pandemic H1N1 virus during prophylaxis. *N Engl J Med* 2009;361:2296-7.
5. Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Oseltamivir-resistant novel influenza A (H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients - Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:893-6.
6. Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis - North Carolina, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:969-72.

7. European Center for Disease Prevention and Control. Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza virus, October 2009. Available at: http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvise/Lists/ECDC%20Reviews/ECDC_DispForm.aspx?List=512ff74f-77d4-4ad8-b6d6-bf0f23083f30&ID=683. Accessed 8 February 2010.
8. World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009 - update 95. Available at: http://www.who.int/csr/don/2010_04_09/en/index.html. Accessed 9 April 2010.
9. Korea Center for Disease Control and Prevention. Influenza sentinel surveillance report (Number 13 - 2010). Available at: <http://flu.cdc.go.kr>. Accessed 11 April 2010.
10. Deyde VM, Sheu TG, Trujillo AA, Okomo-Adhiambo M, Garten R, Klimov AI, Gubareva LV. Detection of molecular markers of drug resistance in 2009 pandemic influenza A (H1N1) viruses by pyrosequencing. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1102-10.
11. Lackenby A, Democratis J, Siqueira MM, Zambon MC. Rapid quantitation of neuraminidase inhibitor drug resistance in influenza virus quasispecies. *Antivir Ther* 2008;13:809-20.
12. Le QM, Wertheim HF, Tran ND, van Doorn HR, Nguyen TH, Horby P; Vietnam H1N1 Investigation Team. A community cluster of oseltamivir-resistant cases of 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2010;362:86-7.
13. Ison MG, Gubareva LV, Atmar RL, Treanor J, Hayden FG. Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: a case series. *J Infect Dis* 2006;193:760-4.
14. Weinstock DM, Gubareva LV, Zuccotti G. Prolonged shedding of multidrug-resistant influenza A virus in an immunocompromised patient. *N Engl J Med* 2003;348:867-8.
15. Memoli MJ, Hrabal RJ, Hassantoufighi A, Eichelberger MC, Taubenberger JK. Rapid selection of oseltamivir- and peramivir-resistant pandemic H1N1 virus during therapy in 2 immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2010;50:1252-5.
16. Kumar D, Morris MI, Kotton CN, Fischer SA, Michaels MG, Allen U, Blumberg EA, Green M, Humar A, Ison MG; AST Infectious Diseases Community of Practice and Transplant Infectious Diseases Section of TTS. Guidance on novel influenza A/H1N1 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:18-25.
17. Speers DJ, Williams SH, Pinder M, Moody HR, Hurt AC, Smith DW. Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza in a severely ill patient: the first Australian case. *Med J Aust* 2010;192:166-8.
18. Chan PA, Connell NT, Gabonay AM, Westley B, Larkin JM, Larosa SP, Chapin K, Mermel L. Oseltamivir resistant 2009-2010 pandemic influenza A (H1N1) in an immunocompromised patient. *Clin Microbiol Infect* 2010. [Epub ahead of print]
19. Center for Infectious Diseases Research and Policy. Clusters of resistant H1N1 cases reported in UK, US. Available at: <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/influenza/swineflu/news/nov2009resistance.html>. Accessed 8 February 2010.