

# Influenzaseizoen 2018/2019 in Nederland

## Een relatief milde epidemie met twee subtypen A-virussen

Ron Fouchier, Gé Donker, Adam Meijer, Wim van der Hoek, Marit de Lange, Marion Koopmans

### Samenvatting

De influenza-epidemie van het seizoen 2018/2019 begon in week 50 van 2018 en duurde 14 weken. De epidemie piekte in week 6 van 2019 met een incidentie van 10,8 personen met influenza-achtige ziektebeelden per 10.000 inwoners. Influenza A(H1N1)pdm09- en A(H3N2)-virussen werden ongeveer even vaak gedetecteerd. Opvallend was de zeer sporadische detectie (minder dan 1 procent) van influenzavirus type B dit jaar. Ongeveer 81 procent van de circulerende A(H3N2)-virussen behoorde tot clade 3C.2a1b, waarvoor de antigenen overeenkomst met de vaccinstam redelijk tot goed was. Er werd echter, net als elders, een groeiend aandeel (17 procent) clade 3C.3a A(H3N2)-virussen waargenomen, wat een probleem opleverde voor de vaccinkeuze voor volgend jaar. De A(H1N1)pdm09-virussen behoorden genetisch tot clade 6b.1a en vertoonden goede antigenen gelijkenis met de vaccinstam. De vaccineffectiviteit tegen laboratoriumbevestigde influenzavirusinfecties was circa 57 procent. Onder de 756 virussen die zijn getest op gevoeligheid voor neuraminidaseremmers waren drie A(H1N1)pdm09-virussen met een sterk verlaagde gevoeligheid voor oseltamivir, in een geval in een onbehandelde patiënt. Alle circulerende influenza A-virussen die werden getest droegen een S31N aminozuursubstitutie in M2 die resistentie tegen ionkanaal-blokkers bepaalt. Voor het seizoen 2019/2020 heeft de WHO voor het noordelijk halfrond de volgende vaccin-samenstelling aanbevolen:

- Voor A(H1N1)pdm09 een A/Brisbane/02/2018-achtig virus;
- Voor A(H3N2) een A/Kansas/14/2017-achtig virus; clade 3C.3a
- Voor de B/Victoria-lijn een B/Colorado/6/2017-achtig virus;

- Voor de B/Yamagata-lijn een B/Phuket/3073/2013-achtig virus.

### Abstract

The influenza epidemic of 2018/2019 started in week 50 of 2018 and lasted 14 weeks. The epidemic reached peak incidence in week 6 of 2019, with 10,8 persons presenting influenza-like illness (ILI) per 10.000 inhabitants, marking a relatively mild season. Influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) viruses were detected at approximately equivalent frequencies. The sporadic detection (less than 1 per cent) of influenza B viruses was remarkable. Approximately 81 per cent of the circulating A(H3N2) viruses belonged to clade 3C.2a1b, for which the antigenic similarity to the vaccine strain was fair to good. Viruses of clade 3C.3a were detected with increasing frequency nationally (17 per cent) and elsewhere, causing a problem for vaccine strain selection. The A(H1N1)pdm09 viruses belonged to genetic clade 6b.1a and displayed good antigenic similarity to the vaccine strain. The vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza virus infection was 57 per cent. Among 756 viruses tested for sensitivity to neuraminidase inhibitors, three had strongly reduced sensitivity. All tested influenza A viruses had the S31N amino acid substitution in M2 responsible for resistance to

Erasmus MC, afdeling Viroscience, Nationaal Influenza Centrum, Rotterdam, prof. dr. R.A.M. Fouchier, prof. dr. M.P.G. Koopmans, virologen. Nivel Zorgregistraties eerste lijn-peilstations, Utrecht, dr. G.A. Donker, huisarts-epidemioloog. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Centrum Infectieziektebestrijding, Nationaal Influenza Centrum, Bilthoven, dr. A. Meijer, viroloog, dr. W. van der Hoek, arts-epidemioloog, drs. M.M.A. de Lange, epidemioloog. Correspondentieadres: prof. dr. R.A.M. Fouchier (r.fouchier@erasmusmc.nl).

ionchannel inhibitors.

## Griep

Griep wordt bij mensen veroorzaakt door influenzavirussen van het type A, B of C.[1] Sinds 2009 worden griep epidemieën wereldwijd afwisselend gedomineerd door twee influenzavirussen van type A en twee influenzavirussen van type B.[2] De circulerende influenzavirussen type A behoren tot de subtypen A(H3N2) en A(H1N1)pdm09 en de influenzavirussen type B zijn antigenen varianten behorend tot de Yamagata-lijn of de Victoria-lijn. Griepvirussen van type C veroorzaken in de regel een minder ernstig ziektebeeld en zijn daarom geen target voor vaccinatie en gedetailleerde karakterisering.

Voor het Nationaal Programma Grieppreventie nodigen huisartsen jaarlijks in oktober en november mensen van 60 jaar en ouder en patiënten met een medische indicatie uit om de griep prik te komen halen. Nederland schakelt momenteel over van het gebruik van een trivalent griepvaccin naar een quadrivalent griepvaccin, dat op basis van aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) niet alleen de componenten A(H1N1)pdm09 en A(H3N2) bevat maar ook componenten van de beide lijnen van influenzavirus type B.[3] De aanbeveling voor deze vaccinsamenstelling wordt ieder jaar gedaan op grond van epidemiologische en virologische gegevens die binnen het WHO-gecoördineerde internationale surveillancenetwerk worden verkregen. Na de bekendmaking van de aanbevolen vaccinsamenstelling voor het volgende seizoen hebben producenten ongeveer een half jaar de tijd om het vaccin te produceren en distribueren.[4]

## Influenzasurveillance

Voor een goede vaccin-geïnduceerde bescherming tegen griep is een goede antigenen verwantschap vereist tussen de componenten in het vaccin en de circulerende influenzavirussen van het seizoen. Om dit te bereiken coördineert de WHO het "Global Influenza Surveillance and Response System" (GISRS), dat veranderingen in de circulerende influenzavirussen in kaart brengt.[5] Voor Nederland rapporteert het Nationaal Influenza Centrum wekelijks gegevens over de Nederlandse epidemie aan de WHO en aan het European Centre for Disease Prevention and Control

(ECDC). Een selectie van de in Nederland verzamelde en gekarakteriseerde influenzavirussen wordt ook opgestuurd naar het WHO Collaborating Centre in Londen, dat de Europese data integreert met data van andere continenten, om zo tot een aanbeveling te komen voor het influenzavaccin voor het volgend jaar.

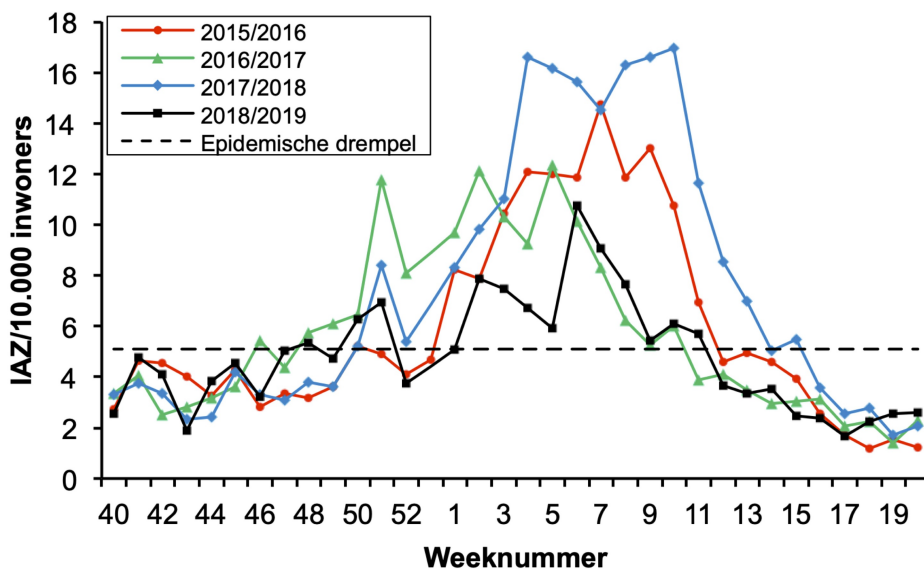
Het Nivel (Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg) registreert wekelijks het aantal patiënten dat zich met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) meldt bij de huisarts. Daarnaast wordt het aantal patiënten met een andere acute respiratoire infectie (ARI) geregistreerd. Binnen het Nationaal Influenza Centrum worden door RIVM en Erasmus MC de influenzavirussen verkregen uit luchtwegmonsters van een groot aantal huisarts- en ziekenhuispatiënten met IAZ gekarakteriseerd. Van deze virussen worden de genetische en antigenen eigenschappen bepaald en de gevoeligheid voor antivirale middelen vastgesteld. In voorgaande seizoenen werden de genetische eigenschappen van virussen steeds bepaald voor een representatieve subset van de fenotypisch gekarakteriseerde virussen. In het seizoen 2018/2019 werd voor de virussen die waren verkregen uit ziekenhuispatiënten, de volgorde voor het eerst omgedraaid; aan de hand van genetische karakterisering door middel van moderne sequencingtechnieken werd een fenotype voorspeld, dat vervolgens experimenteel werd bevestigd voor een kleine representatieve groep monsters met hoge virusconcentratie, waaruit virus kon worden geïsoleerd.

## Resultaten en discussie

### *De influenza-epidemie van het seizoen 2018/2019*

De influenza-epidemie van 2018/2019 duurde in totaal 14 weken, van 10 december 2018 (week 50) tot en met 17 maart 2019 (week 11). In Nederland spreken we van een epidemie wanneer in twee opeenvolgende weken meer dan 5,1 op de 10.000 mensen zich bij hun huisarts melden met IAZ en tegelijkertijd in de neus- en keelmonsters van een deel van deze patiënten influenzavirus wordt aangetoond. De 2018/2019 epidemie duurde dus korter dan de epidemie van vorig jaar (18 weken), maar langer dan het gemiddelde van negen weken van de laatste 25 jaar.[6,7] Dit winterseizoen hadden beduidend minder mensen een IAZ in vergelijking met de drie voorgaande

**Figuur 1.** Klinische influenza-activiteit in Nederland in de seizoenen 2015/2016 tot en met 2018/2019, weergegeven als het wekelijkse aantal patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) per 10.000 inwoners, aangemeld bij de huisartsenpeilstations van week 40 tot en met week 20 van het volgende jaar. Bron: Nivel Zorgregistraties eerste lijn. Week 53 geldt alleen voor seizoen 2015/2016.



**Tabel 1.** Detectie van influenzavirussen in luchtwegmonsters van patiënten met IAZ en ARI die ingestuurd werden vanuit de huisartsenpeilstations en vanuit diagnostische laboratoria van ziekenhuizen van week 40 van 2018 tot en met week 20 van 2019.

Aantallen influenzavirusdetecties (%)*						
Type A			Type B			
Bron van virusdetecties <sup>§</sup>	H3N2	H1N1pdm09	Anders <sup>#</sup>	Victoria	Yamagata	Anders <sup>#</sup>
IAZ-patiënten	74 (49%)	77 (51%)	1	0 (0%)	1 (< 1%)	0
ARI-patiënten	20 (51%)	16 (41%)	0	3 (8%)	0 (0%)	0
Ziekenhuizen	339 (47%)	387 (53%)	498	1 (< 1%)	1 (< 1%)	7

\* Percentage van het aantal volledig getypeerde influenzavirussen per bron.

§ Monsters van patiënten met IAZ en ARI werden ingestuurd vanuit Nivel-peilstations naar RIVM, monsters van ziekenhuizen werden ingestuurd door diagnostische laboratoria naar Erasmus MC.

# Te weten diverse niet nader getypeerde virussen uit de Nivel-peilstations en ziekenhuizen, ofwel door technische limitatie (bijvoorbeeld hoeveelheid virus in monster) ofwel logistiek (overschrijding aantal inzendingen per ziekenhuis).

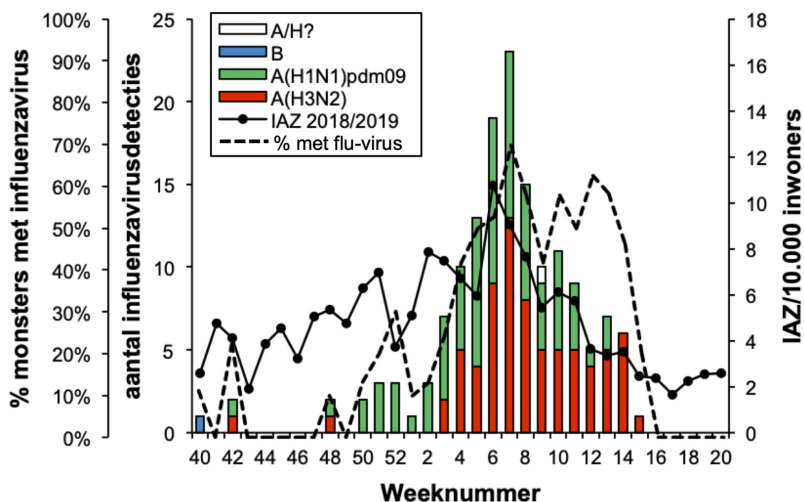
seizoenen (figuur 1). Van de ongebruikelijk hoge sterfte tijdens de griep epidemie van 2017/2018 was dit jaar ook geen sprake. De piek van de epidemie was lager dan in voorgaande jaren, met een maximum van 10,8 IAZ per 10.000 populatie in week 6 (figuur 1). Al met al was er dus sprake van een relatief milde griep epidemie in Nederland.

*Overzicht van de onderzochte influenzavirussen*  
De griep epidemie van 2018/2019 werd

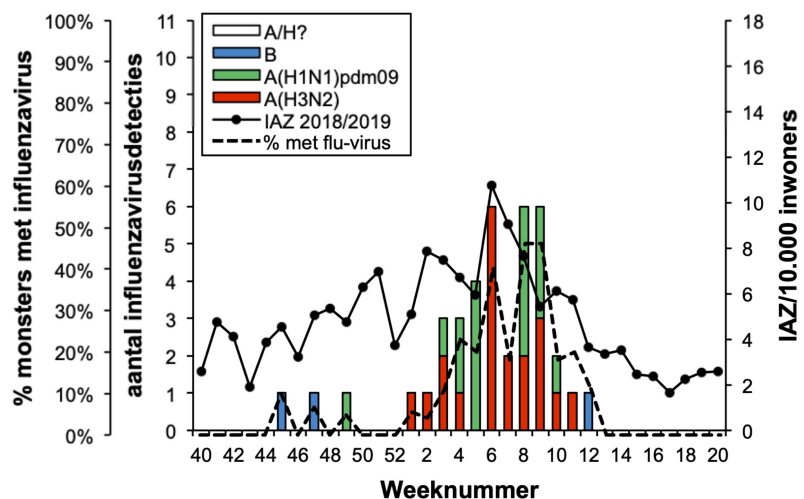
gedomineerd door influenzavirussen van type A, waarbij A(H1N1)pdm09- en A(H3N2)-virussen ongeveer even vaak werden gedetecteerd in de peilstations en ziekenhuizen (zie tabel 1). De zeer lage prevalentie van influenzavirus type B was opvallend dit jaar. In de 153 influenzavirus-positieve monsters afgenomen door peilstationhuisartsen bij IAZ-patiënten werd 77 keer (51 procent) een A(H1N1)pdm09-virus gevonden, 74 keer (49 procent) een A(H3N2)-virus en 1 keer

**Figuur 2.** Virusdetecties in het influenzaseizoen 2018/2019 in de door peilstations afgenomen monsters van patiënten gediagnosticeerd met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) (A), of een andere acute respiratoire infectie (ARI) (B). Afgebeeld zijn de wekelijkse aantallen detecties van influenzavirus, opgesplitst naar (sub)type. De aantallen zijn weergegeven als balken en als percentage van de monsters waarin een influenzavirus werd aangetroffen (stippelijijn), af te lezen op de linker verticale as. Ook het aantal IAZ per 10.000 inwoners per week is weergegeven, af te lezen op de rechter verticale as.

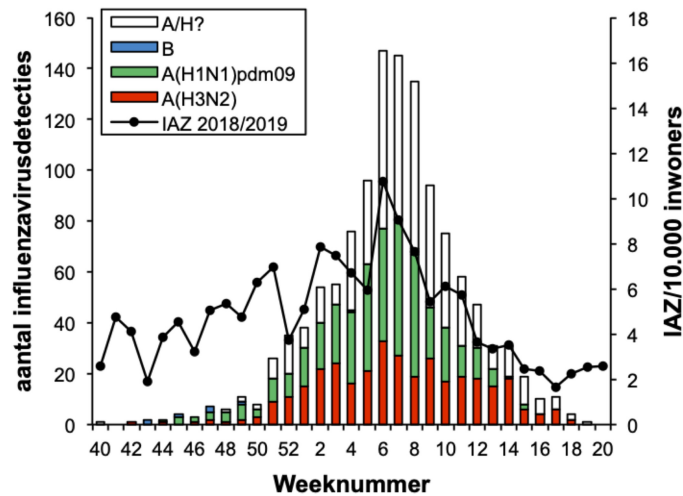
A.



B.



**Figuur 3.** Virusdetecties in het influenzaseizoen 2018/2019 in monsters ingestuurd vanuit diagnostische ziekenhuislaboratoria. Afgebeeld zijn de wekelijkse aantallen detecties van influenzavirus, opgesplitst naar (sub)type. De aantallen zijn weergegeven als balken, af te lezen op de linker verticale as. Ook het aantal IAZ per 10.000 inwoners per week is weergegeven, af te lezen op de rechter verticale as.



**Tabel 2.** Antigenische karakterisering van Nederlandse influenza A(H1N1)pdm09-virussen uit het seizoen 2018/2019.

Virus	Seizoen	HAR-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met						
		Michigan	IVR180	Brisbane	IVR190	NL/3411/17	NL/2307/18	NL/307/19
A/Michigan/45/15 <sup>§</sup>		<b>2560</b>	2560	4480	2560	5120	2560	1280
IVR-180 <sup>#</sup>		2560	<b>1920</b>	2560	2560	4480	4480	1600
A/Brisbane/2/18 <sup>§</sup>		2240	1920	<b>3840</b>	2560	5120	5120	2560
IVR-190 <sup>&amp;</sup>		5120	3840	5120	<b>5120</b>	12800	5120	5120
A/NL/3411/17	2017/18	6400	2240	5120	6400	<b>5120</b>	5120	5120
A/NL/2307/18	2018/19	3840	2240	5120	3200	5120	<b>3840</b>	3200
A/NL/307/19	2018/19	3200	2240	2560	1920	2560	5120	<b>2560</b>
A/NL/10614/18	2017/18	3840	4480	5120	3840	5120	5120	4480
A/NL/10615/18	2017/18	2240	2560	2240	2560	5120	2560	1920
A/NL/348/19	2018/19	2560	2240	3840	2560	3200	5120	3840
A/NL/445/19	2018/19	2560	2560	5120	3840	10240	8960	2560
A/NL/529/19	2018/19	2560	2560	3840	2560	5120	4480	3200
A/NL/10003/19	2018/19	3840	3840	5120	3840	5120	5120	2560
A/NL/10007/19	2018/19	3200	2560	2560	3200	5120	5120	2560
A/NL/10012/19	2018/19	3840	2560	2560	5120	5120	3840	2560
A/NL/10019/19	2018/19	2560	2560	2560	3200	6400	4480	2560

\* Weergegeven zijn de titers van frettersera opgewekt tegen vaccinreferentiestammen en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een hemagglutineringsremmingstest (HAR) met erythrocyten van kalkoenen. Alle Nederlandse virusstammen werden gekweekt in MDCK-cellen. Vaccinreferentiestammen worden geïsoleerd in eieren. De virusnaam is als volgt opgebouwd: type/locatie/stamnummer/jaar van isolatie. De titer in de HAR is de omgekeerde waarde van de hoogste verdunning van het antiserum die de hemagglutinaties van erythrocyten door een standaarddosis van het influenzavirus nog volledig remt. Homologe titers zijn vetgedrukt onderlijnd weergegeven. Verschillen tussen titers uit verschillende kolommen zijn niet informatief. Binnen een kolom zijn de titers wel vergelijkbaar, waarbij titerverschillen van ten minste een factor vier als significant voor antigenische diversiteit worden beschouwd.

§ A/Michigan/45/2015 was de WHO A(H1N1)pdm09-vaccinreferentiestam voor 2017/2018 en 2018/2019.

# IVR-180 is een reassortant van A/Singapore/GP1908/15, nauw verwant aan A/Michigan/45/2015.

§ A/Brisbane/2/2018 is de WHO A(H1N1)pdm09-vaccinreferentiestam voor 2019/2020.

& IVR-190 is een reassortant van A/Brisbane/2/2018.

(minder dan 1 procent) een influenzavirus type B van de Yamagata-lijn. In de 39 van ARI-patiënten afgenomen influenzavirus-positieve monsters werd 20 keer (51 procent) een A(H3N2)-virus gevonden, 16 keer (41 procent) een A(H1N1)pdm09-virus en 3 keer (8 procent) een influenzavirus type B van de Victoria-lijn (*tabel 1 en figuur 2*). Van de 1233 door diagnostische ziekenhuislaboratoria aangemelde influenzavirussen waren er 1224 (99 procent) van het A-type en 9 (1 procent) van het B-type. Van de verder gekarakteriseerde A-virussen waren er 387 (53 procent) van het A(H1N1)pdm09-subtype en 339 (47 procent) van het A(H3N2)-subtype. Van de verder gekarakteriseerde B-virussen behoorde er één tot de Yamagata-lijn en één tot de Victoria-lijn (*tabel 1 en figuur 3*).

#### *Karakterisering van influenza A(H1N1)pdm09-virussen*

Alle A(H1N1)pdm09-virussen van dit seizoen die werden onderzocht, behoorden genetisch tot clade 6B.1A, met kleine genetische verschillen tussen de virussen onderling (*figuur 4*). Sinds de pandemie van 2009 hebben de A(H1N1)pdm09-virussen nog weinig antigenetische variatie laten zien in de hemagglutineringsremmingstest (HAR) met frettersera (minder dan een factor 4 verschil in titers gemeten met sera tegen verschillende A(H1N1)pdm09-stammen). Op basis van humane serologie is voor de vaccinatie voor het seizoen 2017/2018 echter voor het eerst besloten tot een update van deze vaccincomponent naar een A/Michigan/45/2015-achtig virus, die in het seizoen 2018/2019 opnieuw werd aanbevolen. De Nederlandse A(H1N1)pdm09-virussen van het afgelopen seizoen vertoonden goede antigenetische overeenkomst met de A/Michigan/45/2015-vaccinreferentiestam in de HAR-test met frettersera (*tabel 2*). De WHO heeft echter opnieuw aanbevolen de A(H1N1)pdm09-vaccincomponent voor het volgende seizoen aan te passen (naar een A/Brisbane/2/2018-achtig virus) op basis van humane serologiedata die verminderde reactiviteit liet zien van sera van kinderen die gevaccineerd werden met de A/Michigan/45/2015-stam tegen een toenemend aantal circulerende virussen.[8]

#### *Karakterisering van influenza A(H3N2)-virussen*

De antigenetische karakterisering van A(H3N2)-virussen is problematisch omdat een groot deel

van deze virussen niet of nauwelijks in staat is rode bloedcellen te agglutineren. Dit fenomeen wordt in recente jaren in toenemende mate gezien, en heeft te maken met aminozuursubstituties in het hemagglutinine, waardoor de aviditeit van het virus voor virusreceptoren op onder meer kip- en kalkoenerythrocyten sterk is afgenomen. Wanneer agglutinatie toch wordt waargenomen, is dit vaak het resultaat van een mutatie in het NA-gen, waardoor de agglutinatie via het NA-eiwit kan verlopen.[9,10] Hierdoor kan de HAR-test voor de karakterisering van HA niet of nauwelijks meer worden gebruikt, en moet gewerkt worden met een minder reproduceerbare en meer bewerkelijke virusneutralisatie (VN)-test.[10-12]

De antigenetische eigenschappen van A(H3N2)-virussen van 2018/2019 waren, evenals vorig seizoen, heterogeen (*tabel 3*). Zo lieten frettersera opgewekt tegen twee recente A(H3N2)-virussen van clades 3C.2a1b en 3C.3a goede homologe neutralisatie zien, maar slechte kruisneutralisatie. Frettersera opgewekt tegen de op eieren geproduceerde A(H3N2)-vaccinstam voor 2018/2019 (NIB-104; A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 clade 3C.2a1) en 2019 voor het zuidelijk halfrond (NIB-112; A/Switzerland/8060/17 clade 3C.2a2) gaven geen of lage kruisreactiviteit tegen de Nederlandse epidemische stammen. Naast de antigenetische heterogeniteit van de circulerende virussen is dit probleem te wijten aan het feit dat de antigenetische eigenschappen van recente A(H3N2)-vaccinstammen veranderen na herhaalde passage in eieren, terwijl die eipassage nodig is voor vaccinproductie.

Door de moeizame antigenetische karakterisering van A(H3N2)-virussen speelt de genetische karakterisering van deze virussen een steeds grotere rol bij de besluitvorming rond de vaccinsamenstelling. Genetische analyse van HA van de in Nederland circulerende A(H3N2)-virussen bevestigde de antigenetische diversiteit (*figuur 4*). In Nederland circuleerden afgelopen seizoen virussen behorend tot vooral clade 3C.2a1b (81 procent) en 3C.3a (17 procent) en enkele virussen behorend tot clades 3C.2a1 (n = 1), 3C.2a2 (n = 4), 3C.2a3 (n = 3) en 3C.2a4 (n = 1). In clades 3C.2a1b en 3C.2a3 ontstond nieuwe genetische diversiteit met mogelijk implicaties voor antigenetische eigenschappen. De keuze voor de clade 3C.3a-vaccinstam A/Kansas14/17 ter vervanging van de

**Tabel 3.** Antigene karakterisering van Nederlandse influenza A(H3N2)-virussen uit het seizoen 2018/2019.

Virus	Clade	Titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met				
		NIB-104 <sup>§</sup>	NIB-112 <sup>#</sup>	NL/314/19	NL/384/19	X-327 <sup>§</sup>
		3C.2a1	3C.2a2	3C.2a1b	3C.3a	3C.3a
NIB-104 <sup>§</sup>	3C.2a1	<b>640</b>	2560	320	< 20	320
Switzerland/8060/17	3C.2a2	80	80	40	< 20	< 20
NL/314/19	3C.2a1b	20	< 20	<b>640</b>	< 20	< 20
NL/371/19	3C.2a1b	< 20	< 20	160	< 20	< 20
NL/10009/19	3C.2a1b	20	40	640	< 20	< 20
NL/384/19	3C.3a	< 20	< 20	< 20	<b>160</b>	40
NL/10002/19	3C.3a	< 20	< 20	< 20	< 20	80
NL/10006/19	3C.3a	< 20	< 20	< 20	320	80

\* Weergegeven zijn de titers van frettersera opgewekt tegen vaccinreferentiestammen en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een virusneutralisatie (VN)-test. De titer in de VN is de omgekeerde waarde van de hoogste verdunning van het frettenantiserum in de betreffende kolom die een standaarddosis virus nog voor 90 procent kan neutraliseren. De VN-assay werd uitgevoerd zoals recent beschreven.[11,12]

§ NIB-104 is een reassortant van A/Singapore/INFIMH-16-0019/16, de vaccinreferentiestam voor A(H3N2) voor 2018/2019.

# NIB-112 is een reassortant van A/Switzerland/8060/2017, de vaccinreferentiestam voor het zuidelijk halfrond voor 2019.

§ X-327 is een reassortant van A/Kansas/14/2017, de vaccinreferentiestam voor A(H3N2) voor 2019/2020.

clade 3C.2a1-vaccinstam en de clade 3C.2a2-vaccinstam voor het zuidelijk halfrond is vooral gebaseerd op de toenemende frequentie van detectie van clade 3C.3a-virussen aan het einde van het seizoen 2018/2019 en het gegeven dat de reactiviteit die wordt opgewekt door ei-gekweekte 3C.2a1- en 3C.2a2-vaccins tegen de meeste circulerende A(H3N2)-virussen, beperkt was.[8] Het maken van een gedegen keuze voor een A(H3N2)-vaccincomponent is momenteel

vrijwel onmogelijk door de co-circulatie van diverse antigenen varianten en de antigenen instabiliteit van deze varianten in eieren. Dit was ook de reden dat de WHO in februari 2019 nog geen aanbeveling kon doen voor de vaccinsamenstelling voor het seizoen 2019/2020. Frettersera opgewekt tegen de nieuwe vaccinstam A/Kansas14/17 reageerden wel met recente Nederlandse 3C.3a-virussen, maar niet met 3C.2a1b-virussen (zie tabel 3).

### Karakterisering van influenza B-virussen van de Yamagata-lijn

In 2018/2019 werden in Nederland slechts twee influenzavirussen getypeerd als influenzavirus type B van de Yamagata-lijn, waarvan er één werd gekweekt. Beide virussen vielen in dezelfde genetische clade als waartoe de vaccinstam van de Yamagata-lijn B/Phuket/3073/2013 behoort (figuur 4). Het gekweekte virus (B/Nederland/461/2019) liet antigene verschillen zien ten opzichte van de stammen van de voorgaande jaren en de vaccinstam (tabel 4), maar een test met homolog antiserum moet worden verricht om eenduidige conclusies te trekken over de antigene verwantschap met het vaccin. Volgens het WHO-netwerk is de reactiviteit van de meeste 2018/2019-virussen met sera opgewekt tegen de vaccinstam B/Phuket/3073/2013 nog voldoende en is deze component van het vaccin niet aangepast voor 2019/2020.[8]

### Karakterisering van influenza B-virussen van de

### Victoria-lijn

In het seizoen 2018/2019 werden in Nederland slechts vier influenzavirussen getypeerd als influenzavirus type B van de Victoria-lijn. De twee virussen die genetisch gekarakteriseerd werden, behoorden tot dezelfde genetische clade als waartoe de vaccinstam B/Colorado/6/2017 behoort (figuur 4). Waar de meerderheid van deze virussen een deletie van twee aminozuren heeft ten opzichte van vroegere clades van de Victoria-lijn (posities 162-163), hebben de Nederlandse virussen een deletie van drie aminozuren (posities 162-164). Virussen met een dergelijke deletie van drie aminozuren namen in het seizoen 2018/2019 wereldwijd toe in frequentie. Helaas konden geen van de Nederlandse influenzavirussen van de Victoria-lijn geïsoleerd worden, zodat een analyse van de antigene eigenschappen niet mogelijk was. Uit antigene analyse van vergelijkbare virussen met een deletie van drie aminozuren binnen het WHO-netwerk bleken deze slecht te reageren met antisera opgewekt in fretten tegen de vaccinstam B/Colorado/6/2017 (met een

**Tabel 4.** Antigene karakterisering van Nederlands influenza B virus van de Yamagata-lijn uit het seizoen 2018/2019.

Virus	Seizoen	HAR-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met				
		Wisconsin	Phuket	NL/3066/15	NL/2424/17	NL/4136/17
B/Wisconsin/1/10 <sup>§</sup>		<b>1280</b>	1280	480	480	160
B/Phuket/3073/13 <sup>#</sup>		1920	<b>1280</b>	120	160	80
B/NL/3066/15	2015/16	400	400	<b>1120</b>	960	960
B/NL/2424/17	2016/17	160	280	640	<b>1120</b>	320
B/NL/4136/17	2017/18	640	320	1280	1280	<b>800</b>
B/NL/461/19	2018/19	80	40	80	320	70

\* Zie tabel 2

<sup>§</sup> B/Wisconsin/1/10 was de WHO Yamagata-lijn-vaccinreferentiestam voor 2012/2013.

<sup>#</sup> B/Phuket/3073/13 is de WHO Yamagata-lijn-vaccinreferentiestam sinds 2015/2016.



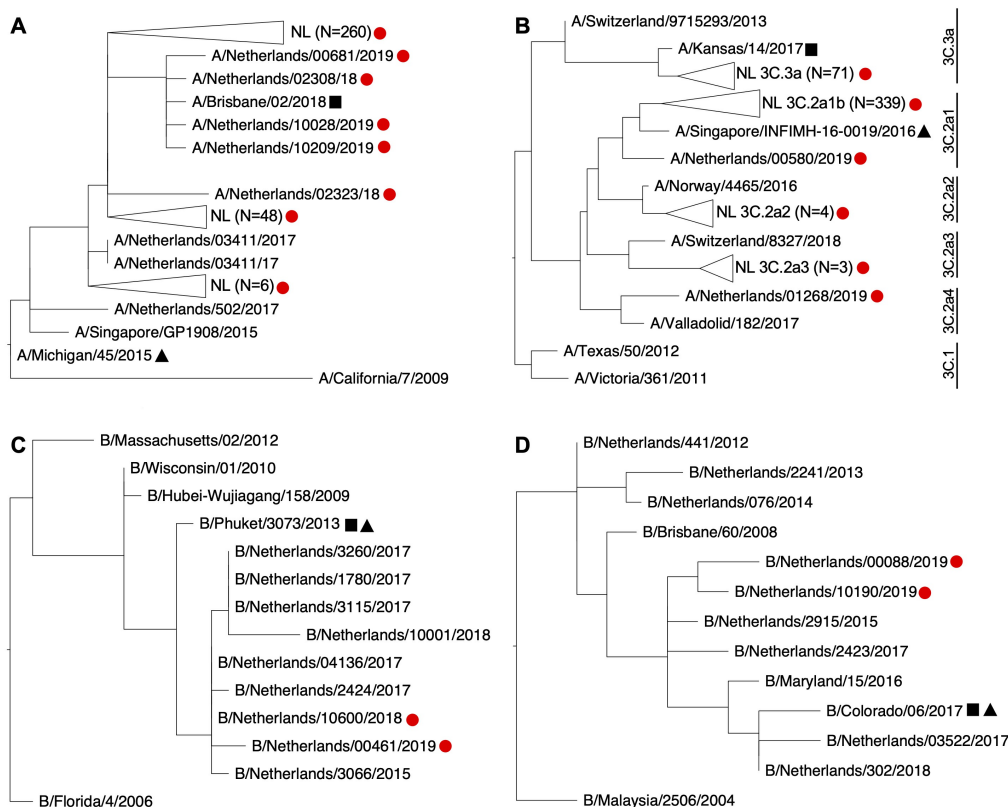
deletie van 2 aminozuren) en B/Brisbane/60/2008 (zonder deleties). Virussen met zowel nul, twee als drie aminozuurdeleties werden goed herkend door humane sera die waren verkregen na vaccinatie tegen B/Colorado/6/2017. Vanwege deze kruisreactiviteit in mensen en de hogere frequentie van detectie van virussen met een deletie van twee aminozuren heeft de WHO besloten de influenzavirus type B-component van de Victoria-lijn niet te veranderen voor het seizoen 2019/2020.[8]

### Vaccineffectiviteit

De vaccineffectiviteit gemeten in de huisartsensurveillance tegen in het laboratorium bevestigde infecties met influenzavirus type A en B, inclusief circulerende varianten, was ongeveer 57 procent.

De vaccineffectiviteit tegen A(H1N1)pdm09 was ongeveer 60 procent en tegen A(H3N2)-virus 75 procent. In de leeftijdsgroep onder de 60 jaar was de effectiviteit 55 procent en bij mensen boven de 60 was dit 70 procent.[13] Interim-resultaten van het Europese I-Move-netwerk, waar Nederland aan deelneemt, lieten over alle leeftijdsgroepen een iets lagere vaccineffectiviteit zien van 43 procent tegen alle influenzavirussen.[14] Deze vaccineffectiviteit was 71 procent tegen influenza A(H1N1)pdm09-virus, versus -3 procent tegen influenza A(H3N2)-virus. De Nederlandse en Europese schattingen van vaccineffectiviteit komen dus goed overeen voor het A(H1N1)pdm09-subtype, terwijl de schattingen niet goed overeenkomen voor het A(H3N2)-subtype. Er waren geen grote verschillen in circulerende

**Figuur 4.** Fylogenetische analyse van de influenzavirussen die circuleerden in Nederland in het seizoen 2018/2019. De fylogenetische bomen voor (A) influenzavirus A(H1N1)pdm09, (B) influenzavirus A(H3N2), (C) influenza B-virus van de Yamagata-lijn en (D) influenza B-virus van de Victoria-lijn zijn berekend met de hemagglutinine aminozuursequenties zonder signaalpeptide en stopcodon. De bomen zijn gemaakt met Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA X) versie 10.0.5, waarin de Maximum Likelihood methode is gebruikt met als substituatiemodel 'JTT Gamma Distributed with Invariant model'. De bomen zijn gevisualiseerd met FigTree 1.4.3 en geëxporteerd in pdf-format. In (A) en (B) zijn grote groepen Nederlandse virussen uit het seizoen 2018/2019 geclusterd ('collapsed') weergegeven als grote witte driehoeken met vernoeming van het aantal taxa in de tak, waarbij de lengte van de driehoek een maat is voor de diversiteit binnen het cluster. Zwarte driehoekjes en vierkantjes markeren respectievelijk de vaccinstammen van 2018/2019 en 2019/2020. Rode stippen markeren taxa uit het seizoen 2018/2019. In (B) zijn aan de rechterkant diverse clades weergegeven waaraan in de tekst wordt gerefereerd.



A(H3N2)-virussen in Nederland, vergeleken met de rest van Europa. Het gebrek aan vaccineffectiviteit tegen influenzavirus type A(H3N2), dat in de I-Move-studie vooral bij volwassenen in de werkende leeftijd werd waargenomen, is een reden voor bezorgdheid. Samen met experts uit Canada en de VS, waar vergelijkbare resultaten worden gezien, gaat het I-Move-consortium dit verder evalueren. De vaccineffectiviteit tegen A(H3N2) is daarmee nu al enkele jaren op rij slecht, wat grotendeels te wijten is aan de adaptatie van de A(H3N2)-vaccincomponenten aan de kippeneieren waarin het vaccin wordt geproduceerd en de diversiteit van circulerende virussen.

#### *Vaccinsamenstelling voor het seizoen 2019/2020*

Op 21 februari 2019 adviseerde de WHO voor het noordelijk halfrond over de samenstelling van het influenzavaccin, met een update op 21 maart. De update werd noodzakelijk geacht in het licht van de veranderende frequentie van detectie van genetisch en antigeen afwijkende A(H3N2)-virussen in februari. Het uitspel van het advies was uitzonderlijk omdat het productieproces van het griepvaccin ruim een half jaar duurt en de tijdige beschikbaarheid van vaccins voor het seizoen 2019/2020 daardoor in gevaar komt.[4] De uiteindelijk geadviseerde samenstelling was:[8]

- A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-achtig virus;
- A/Kansas/14/2017 (H3N2)-achtig virus;
- B/Colorado/6/2017-achtig virus, van de Victoria-lijn;
- B/Phuket/3073/2013-achtig virus, van de Yamagata-lijn.

#### *Gevoeligheid voor antivirale middelen*

Tijdens het seizoen 2018/2019 werden 756 virussen onderzocht op gevoeligheid voor neuraminidaseremmers, waaronder 421 A(H3N2)-, 331 A(H1N1)pdm09- en vier type B-influenzavirussen, en een handvol A(H1N1)pdm09- en A(H3N2)-virussen op gevoeligheid voor M2-blokkers. Drie A(H1N1)pdm09-virussen hadden een sterk verlaagde gevoeligheid voor oseltamivir als gevolg van een 275Y aminozuursubstitutie in het NA-gen. Twee van de patiënten waarin deze virussen gevonden werden, waren opgenomen op de intensive care. Een van deze patiënten was voor afname van het monster behandeld met oseltamivir, voor de ander was de behandelstatus

onbekend. De derde patiënt was afkomstig van de huisartspeilstations surveillance en had geen behandeling met oseltamivir ondergaan voorafgaand aan monsterafname. De A(H3N2)- en A(H1N1)pdm09-influenzavirussen die getest zijn voor resistentie tegen M2-ionkanaalblokkers droegen allemaal de S31N-aminozuursubstitutie die verantwoordelijk is voor resistentie; wereldwijd is dit het geval voor nagenoeg alle A(H3N2)- en A(H1N1)pdm09-virussen.

### **Conclusie**

De influenza-epidemie van 2018/2019 was een relatief milde epidemie, veroorzaakt door hoofdzakelijk A(H3N2)- en A(H1N1)pdm09-virussen. Opvallend was de zeer lage frequentie van detecties van influenza B-virusinfecties (minder dan 1 procent). Het A(H1N2) waarvan wij vorig seizoen melding maakten, is dit jaar niet gevonden in Nederland maar een vergelijkbare (doch niet direct gerelateerde) reassortant werd wel gemeld in Zweden.[15-16] De vaccineffectiviteit lag in 2018/2019 in Nederland rond de 57 procent en bij ouderen zelfs rond de 70 procent, hoewel de schattingen van de effectiviteit door het I-Move-netwerk met name tegen A(H3N2)-virus beduidend lager uitkwamen. Het vinden van een geschikte A(H3N2)-vaccincomponent was ook dit jaar een lastige klus voor het WHO-netwerk, vanwege de co-circulatie van meerdere genetische clades die verschillen vertonen in antigene eigenschappen en die tijdens vaccinproductie in eieren bovendien dusdanig veranderen dat een slechte match ontstaat met epidemische A(H3N2)-virussen.

### **Dankwoord**

Wij zijn zeer erkentelijk voor de bijdragen van de peilstationhuisartsen van Nivel Zorgregistraties eerste lijn (registratie van gevallen van IAZ en verzending van klinische monsters naar het NIC-RIVM) die essentieel zijn voor de influenzasurveillance in Nederland. Zonder de bereidwilligheid van de diagnostische laboratoria om influenzavirusmonsters naar NIC-Erasmus MC te sturen, was deze surveillance evenmin mogelijk geweest.

The authors gratefully acknowledge the generous gift of influenza reference viruses and antisera from Dr. J. McCauley from the World Influenza Centre in London.

De auteurs danken verder R. van Beek, M.

Pronk, M. Silva (NIC-Erasmus MC), M. Bagheri, T. Marzec, G. Goderski, S. van den Brink, L. Wijsman, P. Overduin, dr. T. Janssens, drs. D. Reukers, drs. F. Dijkstra en dr. A. Teirlinck (NIC-RIVM) en E. Wentink, M. Hooiveld, Y. Weesie, L. Verberne en J. Gravestein (Nivel) voor de uitstekende technische ondersteuning.

## Referenties

1. Shaw ML, Palese P. Orthomyxoviridae. In: Knipe, DM, Howley, PM (eds). *Fields Virology*, 6th ed. (2013), Chapter 40, pp 1151-1185. Wolters Kluwer, Philadelphia.
2. Lindstrom SE, Hiromoto Y, Nishimura H, et al. Comparative analysis of evolutionary mechanisms of the hemagglutinin and three internal protein genes of influenza B virus: multiple cocirculating lineages and frequent reassortment of the NP, M, and NS genes. *J Virol*. 1999;73:4413-26.
3. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018–2019 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93:133-41.
4. Meijer A, Timmermans J, Donker GA, et al. Elk jaar een nieuw griepvaccin. Hoe wordt de samenstelling ervan bepaald? *Tijdschr Infect*. 2017;12:33-40.
5. Hay AJ, McCauley JW. The WHO global influenza surveillance and response system (GISRS)-A future perspective. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12:551-7.
6. Fouchier RA, Meijer A, Donker GA, et al. Influenzaseizoen 2017/2018 in Nederland. *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 2019;27:52-63.
7. <https://www.nivel.nl/nl/nieuws/hoe-lang-duurt-een-griepepidemie>.
8. [https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019\\_20\\_north/en/](https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/).
9. Mögling R, Richard MJ, van der Vliet S, et al. Neuraminidase-mediated hemagglutination of recent human influenza A(H3N2) viruses is determined by arginine 150 flanking the neuraminidase catalytic site. *J Gen Virol* 2017;98:1274-81.
10. Lin YP, Gregory V, Collins P, et al. Neuraminidase receptor-binding variants of human influenza A(H3N2) viruses resulting from substitution of aspartic acid 151 in the catalytic site: a role in virus attachment? *J Virol*. 2010;84:6769-81.
11. Van Baalen CA, Els C, Sprong L, et al. Detection of non-hemagglutinating influenza A(H3) viruses by ELISA in quantitative influenza virus culture. *J Clin Microbiol*. 2014;52:1672-7.
12. Van Baalen CA, Jeeninga R, Penders G, et al. ViroSpot™ microneutralization assay for antigenic characterization of influenza viruses. *Vaccine*. 2017;35:46-52.
13. Reukers DFM, van Asten L, Brandsema PS, et al. Annual Report Surveillance of influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2018/2019. RIVM report no. 2019-0079.
14. Kissling E, Rose A, Emborg HD, et al. Interim 2018/19 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2018 to January 2019. *Euro Surveill*. 2019;24(8).
15. Meijer A, Swaan CM, Voerknecht M, et al. Case of seasonal reassortant A(H1N2) influenza virus infection, the Netherlands, March 2018. *Euro Surveill*. 2018;23:pii=18-00160.
16. Wiman A, Enkirch T, Carnahan A, et al. Novel influenza A(H1N2) seasonal reassortant identified in a patient sample, Sweden, January 2019. *Euro Surveill*. 2019;24(9).