

Influenzaseizoen 2021/2022 in Nederland

Griep is terug na de COVID-19-pandemie

Ron Fouchier, Mariëtte Hooiveld, Adam Meijer, Dirk Eggink, Liz Jenniskens, Stijn Raven, Brenda Westerhuis, Rianne van Gageldonk-Lafeber, Marit de Lange, Marion Koopmans

Samenvatting

In 2021/2022 kwam het aantal personen met een influenza-achtig ziektebeeld per 10000 inwoners, zoals gerapporteerd door peilstationhuisartsen, niet in openvolgende weken boven de epidemische drempelwaarde. Er was echter wel sprake van een epidemie op basis van influenzavirusdetecties in ziekenhuizen en het aandeel influenzavirus-positieve monsters afgenomen bij patiënten met een acute luchtweginfectie bij peilstationhuisartsen en in GGD-teststraten. De griepepidemie begon later dan voorgaande seizoenen en duurde 12 weken, waarbij de lichte verhoging van het aantal mensen met een influenza-achtig ziektebeeld van week 9 tot 20 samenviel met forse aantallen influenzavirusdetecties. Vergelijking van de ernst en duur van deze epidemie met eerdere jaargangen is lastig door de impact van COVID-19. Er werden veel influenza A(H3N2)-virussen gedetecteerd, minder A(H1N1)pdm09-virussen en weinig influenza B-virussen, alle van de B/Victorialijn. Nagenoeg alle A(H3N2)- en A(H1N1)pdm09-virussen en de helft van de B/Victoriavirussen vertoonden grote antigenen veranderingen ten opzichte van de vaccincomponenten van het seizoen. Toch werd met Europese data een vaccineffectiviteit gemeld van 33 procent. Er werden weinig virussen gedetecteerd met een indicatie voor resistentie tegen huidige gebruikte virusremmers. Aan het eind van het seizoen werd een zoonose gevonden, veroorzaakt door een varkens A(H1N2)v-virus.

Abstract

The number of individuals per 10000 inhabitants with influenza-like illness as reported by sentinel general practices did not exceed the epidemic threshold in subsequent weeks of the 2021/2022 season. However, an influenza epidemic was declared based on influenza virus detections reported by hospitals and the

proportion of influenza virus positive samples collected from patients in sentinel general practices and COVID-19 test facilities. The epidemic started later than previous seasons and lasted for 12 weeks, when a modest increase in reported incidence of influenza-like illnesses in general practices from weeks 9-20 was accompanied by large numbers of influenza virus detections. Comparison of severity and duration of this and previous epidemics is difficult due to the impact of COVID-19. A(H3N2)-viruses were frequently detected, followed by A(H1N1)pdm09-viruses and very few influenza B-viruses, all of the B/Victoria lineage. Virtually all A(H3N2) and A(H1N1)pdm09 viruses and approximately half of the B/Victoria viruses displayed substantial antigenic differences compared to the 2021/2022 vaccine components. Nevertheless, a vaccine effectiveness of 33 percent was reported based on European data. Only few viruses with an indication of resistance against currently used antivirals were detected. At the end of the season, a zoonosis of swine influenza virus A(H1N2)v was detected.

Erasmus MC, afdeling Viroscience, Nationaal Influenza Centrum, Rotterdam, prof. dr. R.A.M. Fouchier, prof. dr. M.P.G. Koopmans, virologen. RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Nationaal Influenza Centrum, Bilthoven, dr. A. Meijer, viroloog, dr. A.B. van Gageldonk-Lafeber, epidemioloog, dr. M.M.A. de Lange, epidemioloog. Nivel Zorgregistraties eerste lijn peilstations, Utrecht, dr. M. Hooiveld, senior onderzoeker. GGD regio Utrecht, afdeling Infectieziekten, Zeist, dr. C.F.H. Raven, arts-onderzoeker. GGD Amsterdam, afdeling Infectieziekten, Amsterdam, dr. B.M. Westerhuis, medisch-moleculair microbioloog in opleiding.
Correspondentieadres: prof. dr. R.A.M. Fouchier (r.fouchier@erasmusmc.nl).

Inleiding

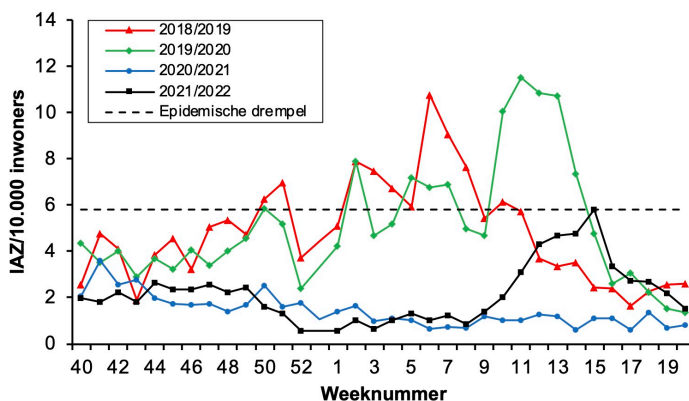
Influenzavirussen van type A, B en C veroorzaken griep bij mensen, waarbij type A en B voor de grootste ziektelast zorgen [1]. Sinds 2009 circuleren de influenza A-virussubtypen A(H1N1)pdm09 en A(H3N2) en twee antigene varianten van type B, B/Yamagata en B/Victoria [1]. In Nederland krijgen mensen van 60 jaar en ouder en patiënten met een medische indicatie de grieprik aangeboden in het kader van het Nationaal Programma Grieppreventie [2]. Dit quadrivalent griepvaccin bevat de meest recente, door de WHO aanbevolen componenten voor (H1N1)pdm09, A(H3N2), B/Yamagata en B/Victoria [3,4]. Deze vaccin-samenstelling wordt elk jaar opnieuw bekeken op basis van de op dat moment beschikbare epidemiologische en virologische gegevens. Vaccinproducenten hebben vervolgens een half jaar de tijd om het nieuwe vaccin voor het volgende seizoen te produceren en distribueren [5].

Het Nederlands Nationaal Influenza Centrum (NIC) maakt deel uit van het door de WHO gecoördineerde Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) [6]. Dit netwerk volgt internationaal de opkomende virusvarianten om het griepvaccin wanneer nodig aan te passen. In Europa worden daartoe gegevens over de epidemie via het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) gemeld aan de WHO en worden gekarakteriseerde influenzavirussen opgestuurd naar het WHO Collaborating Centre in Londen. In Nederland registreert het Nivel (Nederlands instituut voor onderzoek van de

gezondheidszorg) wekelijks het aantal patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) of andere acute respiratoire infectie (ARI) bij huisartsen en vraagt de huisartsen om een deel van deze patiënten te bemonsteren voor virusdiagnostiek. De influenza-virussen verkregen uit deze huisartspatiënten, aangevuld met virussen van ziekenhuispatiënten, worden door RIVM en Erasmus MC vervolgens gekarakteriseerd. Voor een groot aantal virussen worden eerst de genetische eigenschappen bepaald, waarna voor een representatieve subset de antigene eigenschappen en de gevoeligheid voor antivirale medicijnen fenotypisch wordt vastgesteld. Dit artikel beschrijft de periode van week 40-2021 tot en met week 20-2022.

Om van een griepepidemie te spreken werd in Nederland voor het seizoen 2021/2022 een epidemische grens gehanteerd van 5,8 patiënten met IAZ per 10000 inwoners in twee opeenvolgende weken, met influenzavirusdetecties bij een substantieel aantal van deze patiënten [7]. Afgelopen seizoen (2020/2021) werd geen verheffing van de IAZ-incidentie gezien en werden nauwelijks influenzavirussen gedetecteerd, zodat er van een griepepidemie geen sprake was, waarschijnlijk door de COVID-19-maatregelen [8]. Hoewel een deel van die maatregelen werd opgeheven, was de verwachting dat ook in 2021/2022 het huisartsbezoek niet zou verlopen als in eerdere seizoenen door de nog geldende adviezen en maatregelen, zoals de beschikbaarheid van zelftesten en teststraten. Daarom werden er dit seizoen trends in

Figuur 1. Klinische influenza-activiteit in Nederland in de seizoenen 2018/2019 tot en met 2021/2022, weergegeven als het wekelijkse aantal patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld per 10000 inwoners, gerapporteerd door de huisartsenpeilstations van week 40 tot en met week 20 van het volgende jaar. Bron: Nivel.



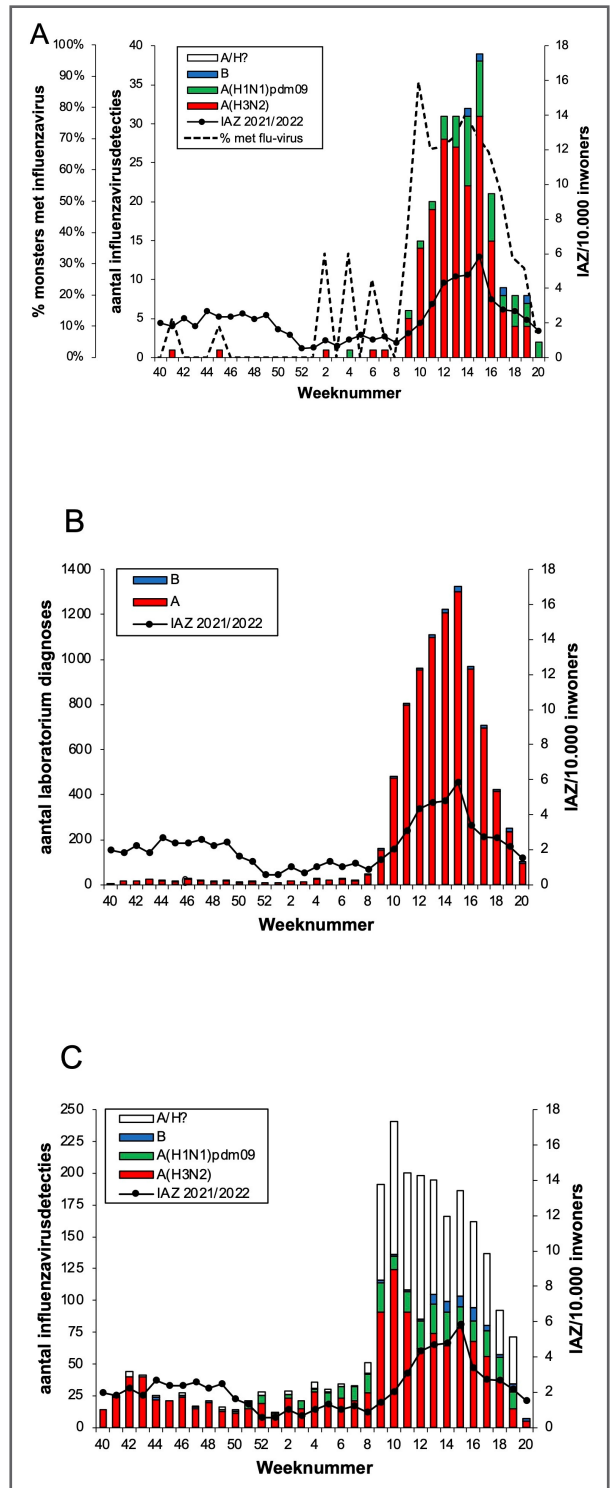
influenzavirusdetecties in de virologische weekstaten en GGD-teststraten gevolgd als extra informatiebronnen. Voor GGD-teststraten werd een gerandomiseerde subset van monsters breed getest op influenzavirussen en andere luchtwegvirussen bij het RIVM, UMCU, Diaconessenhuis Utrecht en GGD Amsterdam. Daarnaast werd het aantal huisartsenpeilstations dat monsters afnam in seizoen 2021/2022 uitgebreid van ongeveer 40 naar meer dan 80 en worden sinds begin 2021 deze monsters getest op een groot aantal luchtwegvirussen, waaronder influenzavirussen. Verder werd het aantal ziekenhuislaboratoria dat influenzavirus-positieve monsters instuurt uitgebreid van 19 naar 36 vanaf de start van het seizoen 2021/2022.

Resultaten en discussie

De influenzaepidemie van het seizoen 2021/2022

De influenzaepidemie duurde dit seizoen in totaal 12 weken, van week 9 tot en met week 20 van 2022, later dan gebruikelijk (*figuur 1, pagina 37*). Er was slechts een lichte verhoging zichtbaar van het aantal mensen dat zich met een IAZ meldde bij de huisarts, met een piek van 5,8 patiënten met IAZ per 10000 inwoners in week 15. Deze incidentie liep vanaf week 9 geleidelijk op, waarbij in een groot deel van de ingestuurde patiënten-monsters een influenzavirus werd gedetecteerd (*figuur 2A*). In de virologische weekstaten steeg

Figuur 2A/B/C. Virusdetecties in het influenzaseizoen 2021/2022. Detecties in door peilstations afgenomen monsters van patiënten met een IAZ (A), gemeld in de virologische weekstaten (B) en in monsters ingestuurd vanuit diagnostische ziekenhuislaboratoria (C). Afgebeeld zijn de wekelijkse aantallen influenzavirusdetecties, opgesplitst naar (sub)type. De aantallen zijn weergegeven als balken en als percentage van de monsters waarin een influenzavirus werd aangetroffen (A, stippellijn), af te lezen op de linker verticale as. Ook het aantal IAZ per 10000 inwoners per week is weergegeven, af te lezen op de rechter verticale as. Het relatief grote aantal niet gekarakteriseerde influenzavirussen type A ("A/H?") in panel C komt door maximering van het aantal inzendingen per ziekenhuis dat in aanmerking kwam voor sequentieanalyse.



het aantal influenzavirusdetecties van 44 in week 8 naar 153 in week 9, een toename passend bij de start van griepiepidemieën uit het recente verleden (*figuur 2B*). Het NIC ontving vanaf week 9 een sterk stijgend aantal influenzavirus-positieve monsters van de diagnostische laboratoria verspreid door het hele land (*figuur 2C*). Ook in monsters van de GGD-teststraten werd een toename van het percentage influenzavirus-positieve monsters waargenomen (niet getoond) [10]. Na week 20 werden nog slechts weinig influenza-virussen gedetecteerd en was de IAZ-incidentie weer vrijwel terug op het basisniveau.

Overzicht van de onderzochte influenzavirussen

In deze griepiepidemie werden vooral veel A(H3N2)-virussen gevonden, veel minder A(H1N1)pdm09-virussen en nauwelijks influenza B-virussen. In de 228 volledig gekarakteriseerde influenzavirus-positieve monsters afgenomen door peilstationhuisartsen bij IAZ-patiënten werd 180 keer (79 procent) een A(H3N2)-virus gevonden, 44 keer (19 procent) een A(H1N1)pdm09-virus en 4 keer (2 procent) een influenzavirus type-B van de Victorialijn. In de 97 van ARI-patiënten afgenomen influenzavirus-positieve monsters werd 81 keer (84 procent) een A(H3N2)-virus

gevonden, 13 keer (13 procent) een A(H1N1)pdm09-virus en 3 keer (3 procent) een influenzavirus type B van de Victorialijn. Van de 2476 door diagnostische ziekenhuislaboratoria aangemelde influenzavirussen waren er 2412 (97 procent) van het A-type en 64 (3 procent) van het B-type. Van de 1737 volledig gekarakteriseerde influenzavirussen waren er 1347 (78 procent) van het A(H3N2)-subtype en 326 (19 procent) van het A(H1N1)pdm09-subtype. Alle gekarakteriseerde influenza B-virussen behoorden tot de Victorialijn.

Karakterisering van influenza A(H1N1)pdm09-virussen

De overgrote meerderheid van de onderzochte A(H1N1)pdm09-virussen van dit seizoen behoorde genetisch tot clade 6B.1A.5a.1, waartoe de vaccinstam van 2020/2021, A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019, behoorde. Enkele virussen behoorden tot clade 6B.1A.5a.2, waartoe de vaccinstam van 2021/2022 behoort, A/Victoria/2570/2019 (*figuur 3A, pagina 41*). In de hemagglutineringsremmingstest (HAR) met fretten-sera waren grote verschillen te zien tussen de virussen van clades 6B.1A.5a.1 en 6B.1A.5a.2, met weinig antigene diversiteit binnen iedere clade (*tabel 1*).

Tabel 1. Antigene karakterisering van Nederlandse influenza A(H1N1)pdm09-virussen.

Virus	Clade	HAR titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met				
		NL/307/19	NL/475/20	CNIC1909	NL/121/20	IVR215
NL/307/19	6B.1A.5a	7680	10240	7680	480	320
NL/475/20	6B.1A.5a.1	7680	10240	7680	240	240
GD-Maonan/SWL1536/19	6B.1A.5a.1	2560	5120	5120	80	120
NL/121/20	6B.1A.5a.2	480	480	640	5120	5120
Victoria/2570/19	6B.1A.5a.2	320	640	1280	3840	5120
NL/10219/21	6B.1A.5a.1	5120	7680	5120	160	160
NL/112/21	6B.1A.5a.1	5120	7680	5120	240	240
NL/23/22	6B.1A.5a.1	3840	7680	5120	320	320
NL/28/22	6B.1A.5a.1	5120	7680	5120	240	240
NL/31/22	6B.1A.5a.1	5120	7680	7680	320	320
NL/410/22	6B.1A.5a.1	1920	3840	2560	160	160
NL/10227/21	6B.1A.5a.1	960	3840	2560	240	240
NL/10030/22	6B.1A.5a.2	240	160	320	3840	5120
NL/10532/22	6B.1A.5a.2	640	240	960	3840	5120

* HAR-titers werden bepaald met erythrocyten van kalkoenen. CNIC1909 is een reassortant van A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 en IVR215 is een reassortant van A/Victoria/2570/2019.

Tabel 2. Antigene karakterisering van Nederlandse influenza A(H3N2)-virussen.

Virus	Clade HA	Clade NA	HAR titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met						
			NL/124/20	NL/69/20	NL/2498/19	NL/122/20	Cambodia/20	NL/7/21	Darwin/9/21
NL/124/20	3C.2a1b.1a	3C.2a1b.1a	320	80	60	40	10	<10	<20
NL/69/20	3C.2a1b.1b	3C.2a1b.1b	160	480	160	80	10	<10	<20
NL/2498/19	3C.2a1b.2a	3C.2a1b.2a	80	40	320	160	10	20	<20
NL/122/20	3C.2a1b.2b	3C.2a1b.2b	160	80	640	120	<10	40	40
Cambodia/e0826360/20	3C.2a1b.2a.1	3C.2a1b.2a.1	2560	160	160	<10	640	320	240
NL/7/21	3C.2a1b.2a.2	3C.2a1b.2a.2	20	<10	20	<10	<10	640	480
Darwin/9/21	3C.2a1b.2a.2	3C.2a1b.2a.2	640	240	320	30	120	2560	2560
NL/10011/21	3C.2a1b.2a.2	3C.2a1b.2a.2	30	<10	20	<10	<10	480	320
NL/103/21	3C.2a1b.2a.2	3C.2a1b.2a.2	20	<10	10	<10	<10	320	240
NL/10025/2022	3C.2a1b.2a.2	3C.2a1b.2a.2	40	<10	10	<10	30	1280	1280
NL/92/21	3C.2a1b.2a.2	3C.2a1b.2a.2	40	<10	20	<10	10	480	320
NL/10062/21	3C.2a1b.2a.2	3C.2a1b.2a.2	30	10	10	<10	<10	640	480
NL/9/2022	3C.2a1b.2a.2	3C.2a1b.2a.2	80	10	<10	<10	10	160	120
NL/1/2022	3C.2a1b.2a.2	3C.2a1b.1a	20	10	<10	<10	20	640	320
NL/832/22	3C.2a1b.2a.2	3C.2a1b.1a	20	<10	<10	<10	<10	240	160
NL/110/21	3C.2a1b.1a	3C.2a1b.1a	240	80	80	20	10	<10	<20
NL/10206/21	3C.2a1b.1a	3C.2a1b.1a	320	60	30	10	<10	<10	<20

* HAR-titers werden bepaald met erythrocyten van kalkoenen met gemodificeerde glycanen [15].

Drie aminozuurveranderingen direct naast de receptorbindingsite (RBS) vallen op tussen de virussen van clades 6B.1A.5a.1 en 6B.1A.5a.2, te weten K130N, N156K en A187D. Virussen zoals het enigszins afwijkende A/Netherlands/10227/2021 (*tabel 1, pagina 39*) met veranderingen P137S en G155E werden ook elders gemeld als afwijkend [3]. Door de goede antigene match tussen A/Victoria/2570/2019 en de wereldwijd in frequentie toenemende clade 6B.1A.5a.2-virussen werd vastgehouden aan deze vaccinkeuze voor 2022/2023.

Karakterisering van influenza A(H3N2)-virussen

In Nederland werden nog enkele virussen van clade 3C.2a1b.1a waargenomen, maar de grote meerderheid van de gekarakteriseerde virussen behoorde tot clade 3C.2a1b.2a.2, terwijl de vaccinstam A/Cambodia/e0826360/2020 tot clade 3C.2a1b.2a.1 behoort (*figuur 3B*). De Nederlandse 3C.2a1b.2a.2-virussen waren niet alleen genetisch divers wat betreft het hemagglutininegen maar ook door uitwisseling ('reassortment') van de zeven overige gensegmenten met 3C.2a1b.1a-virussen.

De Nederlandse 3C.2a1b.1a-virussen reageerden vergelijkbaar in de HAR met oude Nederlandse virussen van dezelfde clade zoals A/Netherlands/124/

2020 (*tabel 2*). De Nederlandse 3C.2a1b.2a.2-virussen gaven ondanks de genetische diversiteit redelijk vergelijkbare HAR-patronen. Helaas waren er ook dit jaar forse verschillen in HAR-reactiviteit tussen de in eieren gekweekte vaccinstammen en in cellen gekweekte Nederlandse virussen, waardoor directe antigene verwantschap tussen deze virussen lastig was af te lezen. Een antiserum opgewekt tegen eigekweekt A/Darwin/9/2021 gaf echter vergelijkbare titers als een antiserum opgewekt tegen het celgekweekt 3C.2a1b.2a.2-virus A/Netherlands/7/2021. Omdat virussen van clade 3C.2a1b.2a.2 wereldwijd dominant werden en er een goede antigene match bleek te zijn met A/Darwin/9/2021 werd deze stam door de WHO voorgesteld voor het 2022/2023-vaccin.

Karakterisering van influenza B-virussen

Alle dit seizoen gekarakteriseerde influenzavirussen type B waren van de Victorialijn. Ongeveer de helft behoorde tot clade V1A.3a.2, terwijl de andere helft, die dominant werd naar het einde van het seizoen, net als de 2021/2022-vaccinstam B/Washington/2/2019 tot de 'oudere' clade V1A.3 behoorde (*figuur 3C*). Er waren forse antigene verschillen waarneembaar tussen de virussen uit deze twee clades (*tabel 3, pagina 42*). Vooral aminozuurveranderingen P144L,

N150K, N197E/D en K203R vallen op tussen de V1A.3- en V1A.3a.2-virussen. Van de veranderingen op posities 150 en 203 werd recent aangetoond dat ze een grote antigene impact hebben [9]. Gezien de grote antigenen verschillen tussen de oude clade V1A.3-vaccinstam en de opkomende virussen van clade V1A.3a.2 werd een nieuwe vaccinkeuze gemaakt voor het noordelijk halfrond voor 2022/2023 met virus B/Austria/1359417/2021 uit clade V1A.3a.2.

Vaccineffectiviteit

Uit de resultaten van de Europese I-MOVE-studie waaraan Nederland deelneemt, werd ondanks de bovengenoemde substantiële mismatches van het vaccin een influenzavaccineffectiviteit van 33 procent gemeten tegen alle influenzavirussen. De effectiviteit was 75 procent tegen A(H1N1)pdm09-virussen en 29 procent tegen A(H3N2)-virussen in alle leeftijden [11].

Vaccinsamenstelling voor het seizoen 2022/2023

Op 25 februari 2022 adviseerde de WHO voor het noordelijk halfrond over de samenstelling van het

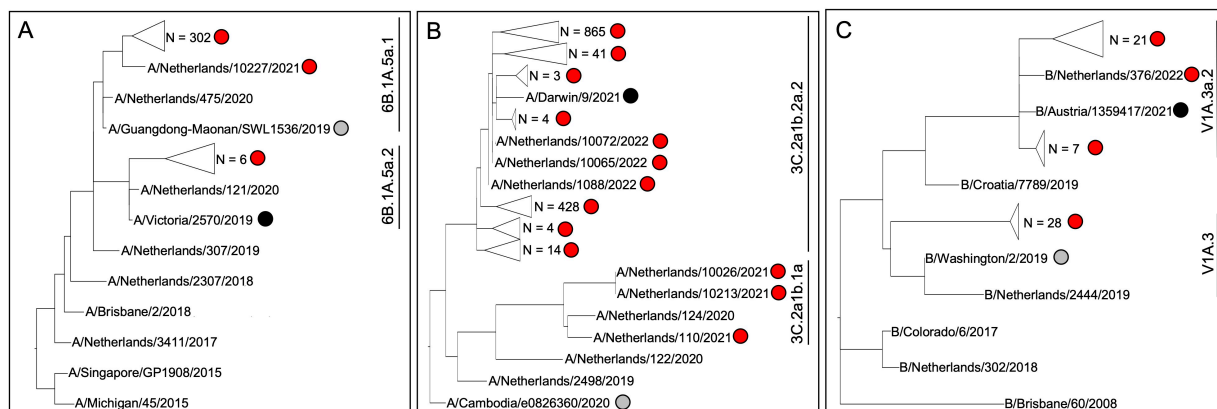
influenzavaccin voor 2022/2023. De componenten voor A(H1N1)pdm09 en voor de B/Yamagatalijn werden niet aangepast. De geadviseerde samenstelling is [3]:

- A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-achtig virus;
- A/Darwin/9/2021 (H3N2)-achtig virus;
- B/Austria/1359417/2021-achtig virus, van de Victorialijn;
- B/Phuket/3073/2013-achtig virus, van de Yamagatalijn.

Gevoeligheid voor antivirale middelen

Tijdens het seizoen 2021/2022 werd voor 1698 influenzavirussen (309 A(H1N1)pdm09, 1334 A(H3N2) en 55 B) de sequentie van het neuraminidasegen onderzocht op aminozuursubstituties die resistentie tegen neuraminidaseremmers kunnen veroorzaken. Substitutie H275Y, geassocieerd met resistentie tegen oseltamivir, werd gevonden in 1 A(H1N1)pdm09-neuraminidasesequentie. Of deze patiënt werd behandeld met oseltamivir is niet bekend. Er werd geen

Figuur 3. *Fylogenetische analyse van de influenzavirussen in Nederland in het seizoen 2021/2022.*



De stambomen voor (A) influenzavirus A(H1N1)pdm09, (B) influenzavirus A(H3N2)- en (C) influenza B-virus van de Victorialijn zijn berekend met de nucleotidesequenties coderend voor het hemagglutinine eiwit. De 'Maximum Likelihood'-bomen zijn gemaakt met Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA X) versie 10.0.5, met een 'General Time Reversible'-model. In de figuur zijn grote groepen Nederlandse virussen uit seizoen 2021/2022 geclusterd 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. Aan de rechterkant zijn de clades weergegeven. Grijze en zwarte stippen markeren respectievelijk de vaccinstammen van 2021/2022 en 2022/2023. Rode stippen markeren Nederlandse virussen uit seizoen 2021/2022.

Tabel 3. Antigene karakterisering van Nederlandse influenza B-virussen van de Victorialijn.

Virus	Clade	HAR titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met				
		NL/302/18	NL/2444/19	Washington/2/19	Austria/1359417/21	NL/10007/21
NL/302/18	V1A.1	240	40	160	<10	<10
NL/2444/19	V1A.3	160	1280	960	40	30
Washington/2/19	V1A.3	640	480	2560	60	30
Austria/1359417/21	V1A.3a.2	160	320	240	2560	2560
NL/10007/21	V1A.3a.2	320	320	320	2560	2560
NL/568/22	V1A.3a.2	320	240	240	2560	2560
NL/781/22	V1A.3a.2	320	320	320	2560	2560
NL/376/22	V1A.3a.2	160	320	160	3840	2560
NL/657/22	V1A.3a.2	240	320	240	2560	2560
NL/824/22	V1A.3a.2	240	320	240	2560	2560
NL/11164/22	V1A.3a.2	160	320	240	3840	2560
NL/11211/22	V1A.3a.2	240	320	320	2560	2560
NL/10895/22	V1A.3	120	320	160	10	10
NL/11263/22	V1A.3	80	480	320	30	10
NL/11267/22	V1A.3	<10	320	160	10	<10
NL/11305/22	V1A.3	80	160	120	<10	<10

* HAR-titers werden bepaald met erythrocyten van kalkoenen.

virusisolaat verkregen uit dit monster om het fenotype te bevestigen. Voor één influenza B-virus werd fenotypisch een 7,7-voudige resistentie gemeten tegen zanamivir ten opzichte van andere influenza B-virussen over de afgelopen seizoenen. Er werden geen aminozuurveranderingen waargenomen waarvan bekend is dat ze resistentie veroorzaken.

Voor 1408 influenzavirussen (253 A(H1N1)pdm09, 1120 A(H3N2) en 35 B) werd de sequentie van het PA-gen onderzocht op aminozuursubstituties die resistentie tegen baloxavir kunnen veroorzaken. Een E23Gsubstitutie werd waargenomen in 2 A(H3N2)-PA-sequenties. Of deze patiënten werden behandeld met baloxavir is niet bekend. Er werd van één van deze virussen een isolaat verkregen dat in de WHO-referentielaboratoria in Atlanta en Tokyo respectievelijk een 4,5-voudige en 5,1-voudige reductie in gevoeligheid voor baloxavir liet zien, wat milde resistentie betekent volgens het WHO-criterium van meer dan 3-voudige reductie in gevoeligheid [12].

Alle 202 A(H1N1)pdm09-virussen, behalve A/Netherlands/11411/2022, en alle 764 A(H3N2)-virussen hadden de S31N-aminozuurverandering in

M2 die resistentie veroorzaakt voor M2-ionkanaalblockers. Dit komt overeen met de waarneming dat de laatste jaren wereldwijd in nagenoeg alle geteste A(H1N1)pdm09- en A(H3N2)-virussen deze substitutie aanwezig was. M2-ionkanaalblockers worden dan ook niet meer voorgeschreven voor de behandeling van influenza.

A(H1N2v)-varkensgriepzoönose

Hoewel deze rapportage de periode van week 40/2021 tot week 20/2022 betreft, is het vermeldenswaardig dat in week 39/2022 een zoönose aan het licht kwam bij een jongvolwassen patiënt in zuidoost Nederland. Virus A/Netherlands/11748/2022 werd door sequenzen gekarakteriseerd als een varkensinfluenzavirus A(H1N2)v, 'Eurasian avian-like' clade 1C.2.2. De patiënt meldde zich bij de spoedeisende eerste hulp met koorts en rillingen, enkele dagen na blootstelling aan varkens. De patiënt had in maart 2021 een autologe beenmergtransplantatie ondergaan, maar werd inmiddels weer als immuuncompetent beschouwd en is na de infectie volledig hersteld. Rondom deze indexcasus zijn geen andere personen

met klachten vastgesteld. Het virus is aangeboden aan het WHO-referentielaboratorium in Londen als mogelijk kandidaat-vaccinvirus, hoewel de antigene verwantschap groot was met het kandidaat-vaccinvirus A/Netherlands/10370-1b/2020 (H1N1v).

Conclusie

De influenzaepidemie van 2021/2022 duurde 12 weken en werd hoofdzakelijk veroorzaakt door A(H3N2)-en A(H1N1)pdm09-virussen. In week 9 was voor de tweede opeenvolgende week sprake van een substantieel aantal en snelle toename van influenzavirusdetecties in de weekstaten, samenvallend met een sterke stijging van het aantal inzendingen van virussen door de diagnostische laboratoria aan het NIC en een toename van het percentage influenzavirus-positieve monsters in de GGD-teststraten. De IAZ-incidentie liep vanaf week 9 geleidelijk op, waarbij in een groot deel van de door peilstations ingestuurde monsters influenzavirussen werden gedetecteerd. Na week 20 waren deze indicatoren alle vrijwel op het basisniveau terug, hoewel sporadisch nog influenzavirussen gedetecteerd werden (deze zijn in dit artikel niet beschreven). De 'area under the curve' voor de virologische weekstaten (*figuur 2B*) was vergelijkbaar met die van het seizoen 2017/2018 toen B/Yamagata een belangrijke bijdrage aan de epidemie, met behoorlijke impact op de zorg leverde [13]. De ernst van de 2021/2022-epidemie ten opzichte van eerdere seizoenen is echter moeilijk in te schatten door diverse factoren, zoals verschil in testbeleid tussen de seizoenen, populatie-immuniteit, vaccinmatch et cetera.

Omdat er relatief weinig monsters konden worden ingestuurd vanuit de peilstations werd het aantal diagnostische laboratoria dat monsters instuurde voor karakterisering bijna verdubbeld en werd hen ook gevraagd om alle influenzavirus-positieve monsters in te sturen. Hierdoor konden ruim voldoende virussen genotypisch en fenotypisch worden gekarakteriseerd. Het merendeel (97 procent) van de onderzochte virussen betrof influenza A-virussen, waarvan 82 procent influenza A(H3N2)-virussen. Er werd één zoönose met A(H1N2)v-virus ontdekt. Net als elders in de wereld behoorden alle influenza B-virussen tot de B/Victorialijn en begint het er steeds meer op te lijken dat de B/Yamagata-achtige virussen tijdens COVID-19 verdwenen zijn [14]. Nagenoeg alle

A(H3N2)-en A(H1N1)pdm09-virussen en ongeveer de helft van de B/Victoriavirussen waren een genetische mismatch met de 2021/2022-vaccincomponenten en vertoonden daarmee ook grote antigene verschillen. Ondanks deze grootschalige mismatch berekende het I-MOVE-consortium een vaccineffectiviteit van 33 procent gemeten tegen alle influenzavirussen over alle leeftijdscategorieën. De aanbeveling voor de vaccinsamenstelling voor 2022/2023 door de WHO is een logische keuze, in lijn met de gegevens uit Nederland in 2021/2022.

Dankbetuigingen

Wij zijn zeer erkentelijk voor de bijdragen van de peilstationhuisartsen van Nivel Zorgregistraties eerste lijn. Zonder de extra inzet in 2021/2022 van de diagnostische laboratoria was deze surveillance evenmin mogelijk geweest. De NWKV en GGD teststraten worden hartelijk bedankt voor het delen van data en monsters. De auteurs danken verder M. Pronk, P. Lexmond, dr. M. Richard, M. Silva, T. den Butter (NIC-Erasmus MC), M. Bagheri, G. Goderski, J. Sluimer, C. Herrenbrugh, S. van den Brink, L. Wijsman, S. van Deemter, W. Jones, T. Sprong, E. Vierklauw, dr. A. Teirlinck, drs. L. Jenniskens, dr. D. Reukers (NIC-RIVM) voor de uitstekende technische ondersteuning. E. Baarda, M. Riethof, M. Klinkhamer, C. Kampshoff, J. Hendriksen, R. van den Burgh en I. Haitsma (Nivel) worden bedankt voor hun inzet voor de Nivel Peilstations. Dr. S.F.T. Thijsen (Diaconessenhuis Utrecht), dr. N.L. Plantinga, dr. R. Schuurman, dr. L.M. Hofstra (UMCU), dr. M. van Lanschot en D. Hoogenkamp (GGD regio Utrecht), Mariken van der Lubben, Rene Vigeveno (GGD Amsterdam) bedanken wij voor hun inzet voor de respiratoire surveillance in de GGD-teststraten. Prof. G.J. Boons en dr. R. de Vries (Universiteit Utrecht) worden bedankt voor het leveren van gemodificeerde erythrocyten. Al onze influenzavirussequenties zijn beschikbaar via GISAID en wij danken GISAID en alle inzenders voor het delen van data.

The authors gratefully acknowledge the generous gift of influenza reference viruses and antisera from Dr. J. McCauley from the World Influenza Centre in London. We also thank the WHO Collaborating Centres for Influenza in Atlanta and Tokyo for phenotypic baloxavir resistance testing.

Referenties

1. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:3.
2. <https://www.rivm.nl/griep-grieprik/grieprik/achtergrondinformatie-grieprik>.
3. <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2022-2023-northern-hemisphere-influenza-season>.
4. Meijer A, Fouchier R, Donker GA, et al. Influenzavaccinatie in Nederland – naar het quadrivalent influenzavaccin. *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 2019;27(3):148-55.
5. 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.
6. Hay AJ, McCauley JW. The WHO global influenza surveillance and response system (GISRS)-A future perspective. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12:551-7.
7. Hooiveld M, Hendriksen J, Fouchier R, et al. Grenswaarde griep epidemie winter 2020-2021. Utrecht: Nivel, 2020. <https://www.nivel.nl/nl/nieuws/grenswaarde-griep-epidemie-2020-2021-vastgesteld-op-58-100000-inwoners>.
8. Reukers DFM, van Asten L, Brandsema PS, et al. Annual report Surveillance of COVID-19, influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2020/2021. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM 2021. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2021-0133.pdf>.
9. Rosu ME, Lexmond P, Bestebroer TM et al. Substitutions near the HA receptor binding site explain the origin and major antigenic change of the B/Victoria and B/Yamagata lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119:e2211616119.
10. Reukers DFM, van Asten L, Brandsema PS, et al. Annual report Surveillance of COVID-19, influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2021/2022. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM 2022. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2022-0098.pdf>.
11. Kissling E, Pozo F, Martínez-Baz I, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza A subtypes in Europe: Results from the 2021–2022 I-MOVE primary care multicentre study. *Influenza Other Respi Viruses*. 2023;17(1):e13069. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.13069>
12. Govorkova EA, Takashita E, Daniels RS, et al. Global update on the susceptibilities of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2018–2020. *Antiviral Res*. 2022;200:105281.
13. Fouchier R, Meijer A, Donker G, et al. Influenzaseizoen 2017/2018 in Nederland. *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 2019;27(1):53-64.
14. Paget J, Caini S, Del Riccio M, et al. Has influenza B/Yamagata become extinct and what implications might this have for quadrivalent influenza vaccines? *Euro Surveill*. 2022;27(39):2200753.
15. Broszeit F, van Beek RJ, Unione L, et al. Glycan-remodeled erythrocytes facilitate antigenic characterization of recent A/H3N2 influenza viruses. *Nat Commun*. 2021;12:5449.